Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Freiburg i. Br.

Zur Kenntnis der Ursachen der Kumulierungserscheinungen der Digitalisglykoside

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
einer hohen Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität zu
Freiburg i. Br.

Vorgelegt von
Hellmut Bauer
aus Lahr i. B.

1933

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Zur Kenntnis der Ursachen der Kumulierungserscheinungen der Digitalisglykoside.

I. Kumulierungserscheinungen bei der Wertbestimmung an der Katze.

Die Wertbestimmung herzwirksamer Glykoside an der Katze durch langsame intravenöse Infusion verdünnter Lösungen bis zum Eintritt des Herzstillstandes wurde von Hatcher u. Brody eingeführt[1]. Diese Autoren erhielten damals mit Strophanthus und anderen herzwirksamen Glykosiden zweiter Ordnung gut übereinstimmende Werte. Bei Digitalisglykosiden aber fanden sie eine größere Streuung der Einzelversuche und damit Unsicherheit der Ergebnisse. Sie haben deshalb ihre Methodik für die Wertbestimmung der Digitalisglykoside dahin abgeändert, daß sie nur etwa 75% der letalen Dose innerhalb kurzer Zeit (15 Minuten) infundierten, um dann nach 20 Minuten Pause den Versuch durch eine langsame Infusion von Strophanthin zu beenden. Sie glaubten damit den Zweck, schärfer übereinstimmende Werte zu erhalten, erreicht zu haben.

Im Auftrag der Hygienekommission des Völkerbundes hat dann Magnus die Methode von Hatcher u. Brody revidiert und festgestellt, daß man auch mit Digitalisglykosiden genügend übereinstimmende Werte erhalten kann, wenn man die Infusion ohne Unterbrechung langsam bis zum Herzstillstand mit der gleichen Lösung zu Ende führt. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in den Arbeiten von de Lind van Wijngaarden[2] niedergelegt.

Wie allgemein anerkannt, ist die Wertangabe einer für den ärztlichen Gebrauch bestimmten Digitalislösung in Gewichtsmengen eines Standardblätterpulvers einer Angabe in Katzen- oder Froscheinheiten vorzuziehen. Der eine von uns hat indessen schon in früheren Arbeiten darauf hin-

[1] Hatcher u. Brody: Amer. J. Pharmacy **82**, 360 (1910). — [2] de Lind van Wijngaarden: Arch. f. exper. Path. **113**, 40 (1926); **114**, 21 (1926).

gewiesen[1], daß diese größere Sicherheit der Angabe in Gewichtsteilen Standardpulver die qualitative Identität der deklarierten wirksamen Substanz mit dem Standard voraussetzt, eine Voraussetzung, die in der Regel nicht erfüllt ist. Es ist deshalb nicht unberechtigt, daß auch Wertangaben in Katzeneinheiten oder Froschdosen beigegeben oder bevorzugt werden.

Differenzen unserer Wertbestimmungen mit Ergebnissen anderer Laboratorien nötigten uns zur Ermittlung eines Fehlers die folgenden Versuche anzustellen:

1. Einfluß der Narkose.

Die Digitaliswertbestimmung an der Katze wird von einzelnen Untersuchern in tiefer Narkose durch ein Barbitursäurederivat, von anderen in oberflächlicher Narkose durch Äther oder Lachgas ausgeführt, wobei vielfach bei den letzteren Verfahren während der Infusion die Narkose unterbrochen wird, so daß man den Versuch fast ohne Narkose beendet. Es wurde wiederholt, z. B. auch in der Arbeit von Fromherz u. Welsch festgestellt, daß die Art der Narkose keinen erheblichen Einfluß auf die Ergebnisse hat. Trotzdem haben wir nochmals den Verlauf der Bestimmungen mit Strophanthin und mit Digitoxin einerseits in Numalnarkose und andererseits in leichter Äthernarkose verglichen. Bei den unter Numal ausgeführten Versuchen waren die Tiere dauernd in tiefer Narkose, bei den Versuchen mit Äther wurde eine tiefe Narkose nur für das Einbinden der Kanüle in die Schenkelvene und für den Beginn der Infusion unterhalten, dann wurde nur noch ganz wenig Äther nachgegeben.

Wir fanden in Numalnarkose für reines kristallisiertes g-Strophanthin (Ouabaine Arnaud) die tödliche Dosis 0,114 mg/kg. Dieser Wert ist ein Mittelwert aus acht gut übereinstimmenden Versuchen (tiefster Wert 0,094, höchster Wert 0,128 mg/kg). Der hier gefundene Wert stimmt auch sehr gut überein mit der früher (dieses Archiv **161**, 289) angegebenen Versuchsreihe, bei der 0,118 mg/kg als Mittel von sechs Versuchen gefunden wurde.

Wir haben dann mit einer Serie von Katzen dasselbe g-Strophanthin in leichter Äthernarkose ausgewertet und fanden die tödliche Dosis 0,096 mg/kg (tiefster Wert 0,081, höchster Wert 0,121 mg/kg). Wir sehen also, daß man bei der Wertbestimmung des g-Strophanthins in Numalnarkose nahezu 20% höhere letale Dosen findet, als in leichter Äthernarkose.

Analoge Versuche haben wir auch mit Digitoxin ausgeführt. Dabei haben wir nach Magnus bzw. de Lind van Wijngaarden die stark ver-

[1] Fromherz u. Welsch: Arch. f. exper. Path. **161**, 266 (1931). — Fromherz: Ebenda **165**, 407 (1932).

dünnte Digitoxinlösung in einem Zuge bis zum Herztod ohne Unterbrechung infundiert. Wir finden in Numalnarkose die tödliche Dosis 0,390 mg/kg Digitoxin (tiefster Wert 0,345, höchster Wert 0,441 mg/kg). Dann haben wir denselben Versuch in leichter Äthernarkose ausgeführt und finden als Mittel von sechs Versuchen die letale Dosis 0,403 mg/kg Digitoxin (tiefster Wert 0,326, höchster Wert 0,466 mg/kg). Abgesehen davon, daß die Streuung der Einzelversuche in Numalnarkose etwas geringer war als in Äthernarkose, stimmen die Ergebnisse soweit überein, als man es für eine derartige Wertbestimmung nur wünschen kann. Das Ergebnis stimmt auch praktisch völlig überein mit dem von Fromherz u. Welsch 2 Jahre früher gefundenen: 0,41 mg/kg (dieses Archiv **161**, 275). Ein Unterschied der Ergebnisse der Digitaliswertbestimmung an der Katze in Numal- oder andererseits in leichter Äthernarkose ist also nicht festzustellen.

2. Einfluß der Unterbrechung der Infusion.

Die beschriebenen Versuche bestätigen, daß man mit der von Magnus und de Lind van Wijngaarden angegebenen modifizierten Hatcher-Methode, die durch ununterbrochene Infusion bis zum Herztod gekennzeichnet ist, völlig konstante Werte erhält. Es wäre nun zu prüfen, ob diese gleichen Werte auch mit der Originalmethode von Hatcher u. Brody gefunden werden. Wir haben deshalb zunächst bei einer Serie von Katzen entsprechend den Angaben von Hatcher u. Brody etwa 75% der letalen Dosis, also nach unserer obigen Feststellung 0,287 mg/kg Digitoxin, langsam infundiert, darauf zunächst ohne Unterbrechung die Infusion mit einer verdünnten Lösung von g-Strophanthin fortgesetzt bis zum Eintritt des Herztodes. Die Versuche wurden zur Hälfte in Numal-, zur Hälfte in leichter Äthernarkose ausgeführt. Unterschiede zwischen diesen Einzelversuchen ergaben sich nicht (s. Tabelle 1).

Tabelle 1. Digitoxin, Infusion nach Hatcher.
Vordose: 0,287 mg/kg Digitoxin infundiert.
Zusatz: Infusion mit g-Strophanthin sofort angeschlossen.

Katze Nr.	Gewicht in g	Vordose in mg	Zusatzdose in ccm	Zusatzdose in mg	Zusatzdose in mg/kg
1	1980	0,583	3,9	0,039	0,0195
2	1850	0,530	2,4	0,024	0,0130
3	2130	0,611	3,7	0,037	0,0170
4	2610	0,749	5,2	0,052	0,0200
5	2200	0 631	0,6	0,006	0,0023
6	3250	0,930	7,0	0,070	0,0215
7	2110	0,648	9,0	0,090	0,0426
				Mittel:	0,0194 mg = 18,5 %

So wurde also im Mittel eine Zusatzdose von 18,5% statt 25% der letalen Dose g-Strophanthin benötigt. Man findet also nach dieser Methode bereits die letale Dosis des Digitoxins merklich niederer als nach der Methode von Magnus.

In einer weiteren Versuchsreihe haben wir bei der gleichen Vordose von 0,287 mg Digitoxin pro Kilogramm die Infusion mit g-Strophanthin erst nach einer Pause von 20 Minuten angeschlossen (s. Tabelle 2).

Tabelle 2.
Vordose: 0,287 mg/kg Digitoxin infundiert.
Zusatz: g-Strophanthin nach 20 Minuten Pause.

Katze Nr.	Gewicht in g	Vordose in mg	Zusatzdose in ccm	Zusatzdose in mg	Zusatzdose in mg/kg
1	2000	0,861	0,4	0,004	0,0013
2	2170	0,622	0*	0	0
3	2130	0,613	1,5	0,015	0,007
4	2420	0,694	0	0	0
5	2850	0,817	1,9	0,019	0,0066
6	2320	0 665	0	0	0
7	2000	0,574	3,2	0,032	0,0160
8	2250	0,645	3,2	0,032	0,0142
9	2060	0,622	0	0	0
				Mittel:	0,005 mg = 4,8 %

* Ohne Zusatzdose gestorben.

Hieraus ersehen wir einerseits, daß man bei dieser Abänderung der Methodik die tödliche Dosis des Digitoxins wesentlich niederer finden würde, da nur noch weniger als 5% statt 25% der tödlichen Dose g-Strophanthin als Zusatzdose benötigt wurde. Diese Differenz ist dadurch bedingt, daß ein wesentlicher Teil der Katzen innerhalb der 20 Minuten dauernden Pause bereits spontan, ohne Zusatzdose, gestorben ist.

Wir müssen also folgern, daß unsere Vordose mehr als 75% der letalen Dose war, daß wir uns somit nicht richtig an die Methode von Hatcher u. Brody angepaßt haben. Wir haben deshalb in der dritten Versuchsreihe (s. Tabelle 3) nur 0,2 mg/kg Digitoxin infundiert, dann 20 Minuten gewartet und schließlich die Wertbestimmung durch Infusion von g-Strophanthin bis zum Herztod fortgesetzt.

Die Versuche ergeben im Mittel eine Zusatzdose von 0,0202 mg g-Strophanthin pro Kilogramm = 19,2% der Dosis letalis. Wir errechnen daraus, daß 0,2 mg Digitoxin 80,8% der letalen Dosis sind. Die letale

Tabelle 3.

Vordose: 0,2 mg/kg Digitoxin infundiert.
Zusatz: g-Strophanthin nach 20 Minuten Pause.

Katze Nr.	Gewicht in g	Vordose in mg	Zusatzdose in ccm	Zusatzdose in mg	Zusatzdose in mg/kg
1	2060	0,412	13,0	0,130	0,0630
2	2370	0,474	2,8	0,028	0,0119
3	2220	0,444	7,0	0,070	0,0319
4	2500	0,500	1,7	0,017	0,0068
5	1700	0,340	0,6	0,006	0,0035
6	2200	0,440	0,7	0,007	0,0031
7	2450	0,490	6,6	0,066	0,0269
8	2120	0,424	4,4	0,044	0,0207
9	1880	0,376	3,5	0,035	0,0186
10	2800	0,560	4,4	0,144	0,0156
				Mittel:	0,0202 mg

Dosis pro Kilogramm (eine Katzendosis) Digitoxin ist also nach der Methodik von Hatcher u. Brody 0,247 mg.

Wir finden demnach mit der Methode von Hatcher u. Brody die letale Dosis um rund 40% niederer als nach der Methode von Magnus. Hier handelt es sich also nicht um eine kleine Differenz, die der allgemeinen Fehlergrenze solcher Methoden naheläge, sondern um einen sehr wesentlichen Unterschied. Wir müssen aus diesem Befund schließen, daß für die Wertbestimmung der Digitalisglykoside an der Katze eine scharfe Definition der Methode unerläßlich ist. Es ist nach diesem Befund nicht statthaft, von einer Katzendosis schlechthin zu reden, sondern da die Katzendosis nach Hatcher u. Brody wesentlich weniger ist als die nach Magnus, können wir nur von einer Katzendosis nach Hatcher oder einer Katzendosis nach Magnus reden. Es ist dringend erforderlich, daß bei Deklarationen dieser Umstand berücksichtigt wird.

Nachdem durch die Hygienekommission des Völkerbundes speziell die Methode von Magnus empfohlen wurde, wäre zu empfehlen, unter Katzendosis allgemein nur die nach der Technik von Magnus ermittelte Katzendose zu verstehen.

Die Ursache dieser Differenz der Ergebnisse der beiden Methoden ist der Unterschied der Toxizität des Digitoxins und anderer Digitalisglykoside bei der Infusionsmethode einerseits, bei zeitloser Beobachtung andererseits, also die lange Dauer der vollen Entwicklung der Digitoxinwirkung. Auf diese Befunde soll in der nachfolgenden Arbeit von H. Bauer näher eingegangen werden.

Zusammenfassung.

1. Der Einfluß der Narkose auf die Ergebnisse der Wertbestimmungsmethode an der Katze ist gering, Strophanthin wird in leichter Äthernarkose etwa 20% wirksamer gefunden als in Numalnarkose. Bei Digitoxin bleibt der Unterschied innerhalb der Fehlergrenze.

2. Durch die Methode der ununterbrochenen Infusion bis zum Herztod nach Magnus findet man Digitoxin und digitoxinhaltige Blätterglykoside wesentlich schwächer wirksam, als wenn man entsprechend der Originalmethode von Hatcher u. Brody die Infusion für die Dauer von 20 Minuten unterbricht und dann mit Strophanthin auffüllt.

3. Der Begriff Katzendosis ist nur in Verbindung mit einer genau festgelegten Methode definiert.

II. Kritik der Hatcherschen Speicherungstheorie und Vergleich der kumulierenden Wirkung verschiedener Digitalisglykoside.

Das Problem der Fixierung der Digitalisglykoside im Herzmuskel, und damit der ersten Schicksale dieser Glykoside im Herzen ist durch eine Reihe wertvoller Arbeiten aus den Instituten von Straub (1) und von Cloetta (2) weitgehend aufgeklärt worden. Die stark oberflächenaktiven Glykoside werden an den Grenzschichten des Muskels adsorbiert. Fischer(3) unterscheidet dabei eine Membranphase, eine Fixationsphase, und eine Wirkungsphase der Digitoxinwirkung am Froschherzen und konnte dieselben Verhältnisse auch in seinen Modellversuchen am Herzmuskel des Hundes wahrscheinlich machen. Die irreversibel gebundene Gesamtmenge Glykosid, die für die nachfolgende Wirkung verantwortlich gemacht werden muß, scheint unter verschiedenen Versuchsbedingungen eine konstante Größe zu sein. Ob aus einer stark verdünnten Lösung in längerer Zeit, oder aus einer konzentrierteren Lösung rascher, immer wird dieselbe Gesamtmenge Glykosid vom Organ irreversibel fixiert. Innerhalb von 24 Stunden läßt sich auch bei größeren Pausen eine additive Fixierung nachweisen. Für den Frosch wie für den Warmblüter gilt, daß das fixierende Organ dem Blut das Glykosid sehr rasch und vollständig entzieht. Unter den Organen, die Glykosid binden, kommt dem Herzmuskel zwar auf Gramm Gewebe bezogen die bedeutendste, aber nicht eine insgesamt quantitativ überwiegende Rolle zu (Weese 4).

Meine Versuche beschäftigen sich im Gegensatz zu diesen primären Schicksalen der Glykoside im Herzen mit den Vorgängen, die sich nach

der Fixation abspielen und die als Ursachen der Kumulierungserscheinungen aufzufassen sind.

Unter Kumulierung versteht man ganz allgemein die Beobachtung, daß innerhalb bestimmter Fristen wiederholte Dosen einer Substanz sich in ihrer Wirkung steigern. Besonders ausgeprägt findet man bei Digitalisglykosiden, daß nach einer ersten Dose innerhalb einer gewissen Zeit eine zweite gleiche Dose stärker wirkt als die erste, oder daß man nach einer ersten schon mit einer kleineren zweiten Dose dieselbe Wirkung erzielt, wie am nicht vorbehandelten Tier mit der ersten. Das kann zunächst in einfachster Weise durch eine Speicherung des Gifts im Herzen erklärt werden. Diese Erklärung hat den Vorteil, daß man dabei die eigentliche Natur der Glykosidwirkung auf sich beruhen lassen kann. Man nimmt dann an, daß die beobachtete Wirkung proportional der im Herzen gebundenen Menge Glykosid ist. So kann man, wie man es von der Narkosetheorie gewohnt ist, Wirkung gleich Giftkonzentration am Wirkungsorte setzen. Indem man damit den weiteren Rätseln des Wirkungsmechanismus vorläufig aus dem Wege geht und aus den beobachteten Erscheinungen nur auf Giftkonzentration schließt, bedeutet naturgemäß und folgerichtig stärkere Wirkung der zweiten Dose Giftrest im Herzen.

Diese Auffassung stützt sich in erster Linie auf Versuche von Hatcher (5); sie ist auch von diesem Forscher am konsequentesten verwertet worden. Unter dieser Voraussetzung kann man nach Hatcher den im Herzen noch vorhandenen Glykosidrest quantitativ bestimmen, indem man nach einer Vordose zu festgelegten Zeiten die weiteren Glykosidmengen bestimmt, die zur tödlichen Wirkung nötig sind. Diese Menge, von der für das intakte Tier letalen Dose subtrahiert, ergibt den noch im Herzen erhalten gebliebenen Giftrest. Auf diese Weise findet man nach Hatcher ein sehr langsames, ziemlich gleichmäßiges Verschwinden des Digitoxins aus dem Herzen: Noch nach 3 Wochen sind fast 30% der Anfangsdose im Herzen vorhanden.

Indem man bei dieser Auffassung eine Reaktion des Gewebes auf die Anwesenheit des Glykosids überhaupt nicht in den Bereich der theoretischen Erwägungen zieht, hat man es bei der Kumulierung nur mit einfachen physikalischen und chemischen Vorgängen zu tun. Die Kumulierung ist nur die Auswirkung der geringen Geschwindigkeit des Zerfalls des im Herzen fixierten Digitoxins. Da es sich hierbei nur um eine zerfallende Substanz handelt und eine Gegenreaktion, wie bei reversiblen chemischen Vorgängen, nicht anzunehmen ist, muß dieser Zerfall den Bedingungen einer monomolekularen Reaktion entsprechen, d. h. so verlaufen, daß die Giftmenge, die in jedem Moment zerfällt oder ver-

schwindet, der in diesem Moment noch restlich vorhandenen Menge proportional ist.

Von der im Herzen fixierten Anfangsmenge a ist nach einer bestimmten Zeit t die (vorläufig unbekannte) Menge x verschwunden, also noch $(a—x)$ im Herzen vorhanden. Die Geschwindigkeit des Zerfalls in dem Augenblick nach dem Ablauf der Zeit t ist demnach proportional $(a—x)$ oder gleich einer Konstanten k mal $(a—x)$. Die Zerfallsgeschwindigkeit zur Zeit t ist also:

$$\frac{dx}{dt} = k(a—x). \tag{1}$$

Aus dieser Differentialgleichung berechnet sich durch Integration:

$$t = \frac{1}{k} \ln \frac{a}{a-x}. \tag{2}$$

Haben wir eine Reihe experimentell ermittelter Zahlen, die den Anfangsbestand a und die Restbestände $(a—x)$ eines Giftes in einem Organ nach verschiedenen Zeiten t ausdrücken, dann können wir aus diesen Zahlen nach der Formel (2) für jedes einzelne Wertepaar von t und $(a—x)$ die Konstante k berechnen. Für die von Hatcher gefundenen Zahlen ergibt das folgende Werte:

Tabelle 1.

t	$(a-x)$ gefunden von Hatcher	k berechnet aus Spalte 1 und 2	$(a-x)$ berechnet $k=0{,}0469$
0	55	—	—
1	52	0,0561	52,48
5	46	0,0357	43,48
10	38	0,0370	34,48
20	17	0,0587	21,48

Der Mittelwert für k ist 0,0469. Zu dieser Konstanten müssen wir für die Berechnung der Werte von $(a—x)$ als zweiten konstanten Wert den der Umrechnung der natürlichen in die Briggschen Logarithmen einrechnen. Die Formel wird dadurch:

$$t = 48{,}99 \cdot \log \frac{a}{a-x}. \tag{3}$$

Die mit dieser Formel berechneten Werte von $(a—x)$ enthält die letzte Spalte von Tabelle 1. In Anbetracht der Umstände der Tierversuche ist die Übereinstimmung der beiden Reihen für $(a—x)$ eine durchaus genügende, um die Hatchersche Hypothese als verläßlichen Boden erscheinen zu lassen.

Wir dürfen aber dabei nicht vergessen, daß diese Ermittlung einer Zerfalls- oder Ausscheidungskurve für das zuerst im Herzen fixierte Glykosid rein hypothetisch bleibt, denn es wird immer nur aus der Wirkung einer zweiten Dose auf den noch vorhandenen Rest einer ersten geschlossen, obwohl es noch nicht gelungen ist, diesen Rest auf chemischem Wege zu fassen und als mit dem gegebenen Glykosid qualitativ identisch nachzuweisen. Wir können nicht behaupten, daß ein längeres Erhaltenbleiben von Glykosid im Herzmuskel etwa vom chemischen Standpunkt aus ohne weiteres gegeben wäre. Ganz im Gegenteil muß man darauf hinweisen, daß die Digitalisglykoside, vor allen Dingen, wenn sie nicht in völlig reinem Zustande gelöst vorliegen, recht labile Verbindungen sind. Wie rasch z. B. ein Digitalisinfus seine Wirksamkeit verliert, ist bekannt. Nach der Speicherungstheorie der Kumulierungserscheinungen müßten die Glykoside an den Kolloidoberflächen des dauernd stark arbeitenden Herzmuskels adsorbiert angenommen werden, und sollten daselbst zu einem wesentlichen Teil unverändert 3 Wochen lang erhalten bleiben. Das ist eine Vorstellung, die vom biochemischen Standpunkte recht wenig wahrscheinlich ist. Denn an diesen Kolloidoberflächen müssen sich lebhafte chemische Reaktionen abspielen, die den chemischen Abbau der adsorbierten Glykoside zur Folge haben müssen. Dabei weisen die Versuche von Fischer (6) darauf hin, daß die Glykoside schon am ruhenden Herz- oder Skelettmuskel des Hundes rascher zerfallen als der Hatcherschen Hypothese entspricht. Fischer stellte fest, daß das Digitoxin in Muskelbrei suspendiert und in der Kälte aufbewahrt schon innerhalb von 5—6 Tagen zersetzt bzw. hydrolytisch gespalten ist, obwohl in einem solchen System nur geringe autolytische Prozesse anzunehmen sind. Dieser Zerfall muß also bei der Körpertemperatur des Warmblüters und neben den lebhaften Reaktionen des arbeitenden Muskels noch bedeutend rascher und radikaler vor sich gehen.

Die Speicherungstheorie der Kumulierungserscheinungen, durch die klare und einfache Vorstellungen geschaffen wurden, war von grundlegender Bedeutung für das Verständnis der pharmakologischen Wirkungen und für die Beherrschung der Digitalistherapie. Sie eröffnete als Arbeitshypothese einfache Fragestellungen, die allein geeignet sind, neue Tatsachen ans Licht zu bringen. Theoretische Bedenken, die ihr entgegenstehen, dürfen nicht davon abhalten, die durch die Arbeitshypothese gegebene Richtung experimentell weiter zu verfolgen. Sie mahnen nur, den hypothetischen Charakter solcher Vorstellungen im Auge zu behalten, und nur so weit an ihnen festzuhalten als die gefundenen Tatsachen mit ihnen in Einklang zu bringen sind.

Hatcher gibt in seinen Arbeiten in der Regel keine Einzelversuche sondern nur Mittelwerte seiner Versuchsreihen an. Bei anderen Autoren, die Kumulierungsversuche nach Hatcher ausgeführt haben und ihre ganzen Versuchsreihen angeben, fallen die großen Streuungen der Einzelwerte auf. Dies gilt besonders für die Versuche von Fromherz u. Welsch (7) bei der Bestimmung der Kumulierung des Gitoxins. Solche Streuungen sind geeignet als tatsächliche Bedenken gegen die Speicherungstheorie gewertet zu werden, die schwerer wiegen als die erörterten theoretischen Überlegungen. Eine weitere in diesem Sinne sehr schwer wiegende Tatsache ist die von Fromherz u. Welsch festgestellte Differenz zwischen der bei der Infusion letalen und der zeitlos tödlichen Dose der Digitalisglykoside.

Auf Anregung von Herrn Professor Fromherz begann ich an einem größeren Tiermaterial eine vergleichende Untersuchung über die Kumulierung verschiedener Digitalispräparate. Dabei zeigte sich auch entsprechend obigen Überlegungen bald, daß die Untersuchungen von Hatcher nochmals einer gründlichen und kritischen experimentellen Prüfung unterzogen werden mußten, um eine gesicherte Basis für den Vergleich mit anderen Glykosiden oder Fraktionen zu gewinnen. Deshalb habe ich zunächst eingehende Versuche mit reinem kristallisiertem Digitoxin durchgeführt, das die kumulierende Wirkung am ausgesprochensten und stärksten zeigt.

Versuchsanordnung.

Durch die Untersuchungen von Fromherz u. Welsch sowie durch die vorstehende Arbeit von Bauer u. Fromherz wurde gezeigt, daß man durch die für die Wertbestimmung ausgearbeiteten Methoden keine festen letalen Dosen für Digitalispräparate erhält, die auch unabhängig von diesen definierten Methoden gelten würden. Entsprechend der vorangehenden Mitteilung wird die insgesamt bis zum Eintritt des Herztodes verbrauchte Glykosidmenge schon wesentlich kleiner, wenn man zwischen der Infusion der Hauptmenge Digitoxin und der Beendigung des Versuchs durch die Infusion von g-Strophanthin eine Pause von 20 Minuten einschaltet. Die Auswirkung der Vordose verstärkt sich also innerhalb dieser 20 Minuten und es war nicht anzunehmen, daß diese Verstärkung mit dieser Frist ihr Ende erreicht hätte. Ich konnte deshalb nicht mit einer festen letalen Dose rechnen, von der nach Hatcher immer 50 oder 60% als Vordose zu geben wären, sondern ich war genötigt, die geeignete Höhe der Vordose zu suchen. Daraus ergab sich, daß ich Versuchsserien mit drei verschiedenen Vordosen ausgeführt habe. Aus jeder

dieser Serien mit bestimmter Vordose injizierter Tiere wurden nach 24, 48, 72 Stunden, 8 und 14 Tagen jeweils Gruppen von Tieren entnommen, und mit g-Strophanthin bis zum Eintritt des Herztods infundiert.

Präparate. Zu den Versuchen verwendete ich kristallisiertes Digitoxin, hergestellt von der Firma F. Hoffmann-La Roche A.G. (Basel), ein Präparat von sehr hohem Reinheitsgrad, das in verschiedenen Jahren geprüft, auch immer dieselben biologischen Wirkungswerte ergeben hat. Zu den Auffüllversuchen diente g-Strophanthin, teils kristallisiertes Ouabain-Arnaud (Paris), teils kristallisiertes g-Strophanthin von Merck. Ein Unterschied im Wirkungswert der beiden Präparate war nicht nachweisbar. Als Gitalin-Kraft verwendete ich ein Präparat der Firma Boehringer-Waldhof, das auch Fromherz u. Welsch (7) gebrauchten. Zu den Versuchen mit Digalen diente eine Digalensubstanz der Firma Hoffmann-La Roche von 1932, wie sie zur Herstellung von Handelslösungen verwendet wird.

Vordose: Die Vordosen wurden nach Einbinden einer Kanüle in leichter Äthernarkose langsam innerhalb von 15 Minuten in die V. saphena infundiert. Dazu wurde das Digitoxin 1 : 50000 in Kochsalzlösung mit 10% Alkohol gelöst. Aus dieser Lösung kristallisiert das Digitoxin innerhalb der erforderlichen Zeit sicher nicht aus. Gitalin-Kraft und Digalen wurden mit Hilfe von wenig Alkohol 1 : 25000 in Kochsalzlösung gelöst infundiert.

Zusatzdosen: Zum Zwecke der zweiten Infusion (Zusatz- oder Auffülldose) wurde wieder in leichter Äthernarkose eine Kanüle in die Saphena eingebunden. Zur Infusion diente eine Lösung von g-Strophanthin 1 : 100000 in Kochsalzlösung, hergestellt mit wenig Alkohol. Um etwaige Fehler durch teilweises Auskristallisieren zu vermeiden, wurden diese Lösungen immer frisch hergestellt. Während der Infusion wurde die Äthernarkose nicht fortgesetzt. Die Infusionsgeschwindigkeit wurde auf etwa 0,3—0,4 ccm pro Kilogramm und Minute reguliert.

Die Beobachtung dieser Versuche erfolgte in der von Fromherz u. Welsch (7) beschriebenen Weise: Die Herzaktion wurde auskultatorisch verfolgt. Es gelingt so am besten, die Vorboten des Herzstillstandes zu erkennen. Als Endreaktion wurde der erste Herzstillstand angenommen. Oft beginnt darauf das Herz nochmals in einzelnen Serien von raschen Schlagfolgen von neuem zu arbeiten; eine Erholung nach Abstellung der Infusion tritt dabei aber nie ein.

Bei solchen Versuchen findet man immer wieder, wie auch von de Lind van Wijngaarden beschrieben, einzelne Tiere, die mit abnorm hoher oder abnorm geringer Glykosidempfindlichkeit aus der Reihe fallen. Im allgemeinen ist diese Empfindlichkeit aber eine recht gleichmäßige, so daß diese Ausnahmen das Gesamtbild der Ergebnisse nicht beeinflussen können.

Zwischen Vordose und Zusatzdose wurden die Tiere im Stall gehalten und täglich, bei Vergiftungserscheinungen mehrmals täglich auf Allgemeinzustand und Herztätigkeit untersucht. Nach Abschluß der Versuche wurde bei der in jedem Falle durchgeführten Sektion besonders auf den Zustand der Respirationsorgane, der Nieren und des Uterus geachtet. Versuche, bei denen die Sektion pneumonische oder nephritische Erscheinungen oder eine Gravidität ergab, wurden gestrichen.

Die Berechnung der Zusatzdosen erfolgte auf das Endgewicht der Tiere. Gold (8) hat seine Werte aus dem Mittel von Anfang- und Endgewicht berechnet. Eine zwingende experimentelle Begründung für die eine oder die andere Art der Berechnung besteht nicht. Die Vordose bewirkt nicht nur mehr oder weniger schwere Herzschädigungen, sondern auch Wasserverluste. Durch das Erbrechen und die Störung der Freßlust der Tiere, besonders in den ersten Tagen der Vergiftung, müssen die Tiere in einen mehr oder minder schweren Durst- und Inanitionszustand geraten. Die Folge davon ist, daß am Ende der Versuche bei der Sektion der Magen-Darmkanal in der Regel leer befunden wird. Vor allem ist dann der Dickdarm leer, während zu Beginn der Versuche, trotzdem die Tiere zuvor über Nacht hungerten, der Dickdarm in den meisten Fällen nicht zu vernachlässigende Gewichte von Kot enthält. Diese Überlegungen ließen sich für das Verfahren von Gold verwerten. Ich habe indessen vorgezogen, die Ergebnisse aus dem Endgewicht zu berechnen, um der direkten Beobachtung näher zu bleiben, zumal in den meisten Fällen der Unterschied der beiden Berechnungsarten bei einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 100—200 g oder weniger als 10% nur recht gering wäre. Eine Entscheidung darüber, welche der beiden Arten der Berechnung richtiger ist, ließe sich nur dadurch treffen, daß man für frische und vorbehandelte Tiere nach dem Verfahren von Weese den Anteil des extrakardial gebundenen Glykosids bestimmen würde.

Ergebnisse.

A. Digitoxin.

I. Kumulierungsversuche nach Hatcher.

Langfristige Kumulierungsversuche nach der Auffüllmethode von Hatcher mit der in der vorstehenden Mitteilung von Bauer u. Fromherz verwendeten Vordose von 0,2 mg Digitoxin pro Kilogramm oder 50% der bei der einmaligen Infusion nach der Methode von Magnus eben letalen Dose erwiesen sich rasch als unmöglich. Es bestätigte sich der Befund von Fromherz u- Welsch (7), daß nach dieser Dose schon innerhalb von 24 Stunden 65% der injizierten Tiere sterben, und daß auch ohne Zusatzdose keines dieser Tiere dem Herztod entgeht. Beobachtet man Tiere nach der Infusion von 0,2 mg pro Kilogramm Digitoxin, dann findet man sie in den ersten Tagen, soweit sie nicht früher sterben, in äußerst elendem Zustand. Sie liegen matt und teilnahmslos, meistens in Seitenlage, mit vertiefter und frequenter Atmung da und beachten keine Nahrung. Auch Versuche, sie durch die Schlundsonde zu ernähren, bleiben wegen des unstillbaren Erbrechens meistens erfolglos. Nur durch subkutane Kochsalzinfusion kann man den Wasserverlust der Tiere bekämpfen. Auch das nützt bei vielen dieser Katzen nichts mehr und sie sterben zuletzt in einer Art von Koma. Bisweilen erholt sich ein Tier auch etwas und beginnt dann nach 2—4 Tagen wieder zu fressen. Aber auch diese Tiere sterben in der Regel plötzlich aus scheinbarem Wohlbefinden.

Eine Dose von 0,2 mg/kg Digitoxin ist also für die Katze praktisch immer tödlich, nur variiert die Zeit bis zum Eintritt des Todes zwischen $^1/_2$ Stunde und etwa 14 Tagen. Daraus ergab sich die Notwendigkeit, die Vordose für die Kumulierungsversuche weiter herabzusetzen. Ich verfüge über drei Versuchsreihen mit 0,1, 0,14 und 0,17 mg Digitoxin pro Kilogramm als Vordosen, deren Verlauf in den Tabellen 2—4 wiedergegeben ist. Diese Versuche sind durchweg entsprechend der Anordnung von Hatcher ausgeführt, nur muß darauf verzichtet werden, die Vordose in Prozent der letalen Dose auszudrücken. Dagegen können wir wohl die Zusatzdose g-Strophanthin, die zur letalen Wirkung erforderlich war, in Prozent der für das intakte Tier letalen Dose ausdrücken. Diese Zahl von 100 subtrahiert gibt nach Hatcher ein Maß für den am Ende des Versuchs noch im Herzen vorhandenen Rest der Vordose.

Überblickt man die in den Tabellen 2—4 zusammengestellten Versuche mit Digitoxin an etwa 130 Katzen, um aus denselben ein Urteil

Tabelle 2. Kumulierungsversuche nach Hatcher mit Vordosen von 0,10 mg Digitoxin pro Kilogramm.

Tier Nr.	Katzen-Gewichte bei der I. Infusion in g	Katzen-Gewichte bei der II. Infusion in g	Beendigung der Versuche nach Zeit	Zusatzdose g-Strophanthin in mg pro Kilogramm	Zusatzdose g-Strophanthin in % der Dosis letalis
1	2570	—	24 Stunden	ohne Zusatzdose gestorben	
2	1600	1500	24 Stunden	0,0693	73
3	1620	1500		0,1010	105
4	1570	1500		0,0873	91
5	2580	2400		0,0795	83
6	2320	2190		0,0876	91
7	2320	2240		0,0928	96
			Mittel:	0,0862	90%
8	2470	2050	48 Stunden	0,0593	63
9	2400	2080		0,0831	87
10	2380	2170		0,1087	112
11	2380	2180		0,0926	96
12	3960	4050		0,1049	108
13	2000	1780		0,1118	115
			Mittel:	0,0934	97%
14	2100	1800	72 Stunden	0,1016	105
15	2760	2460		0,1080	112
			Mittel:	0,1048	108%
16	1790	1800	14 Tage	0,0930	97
17	2480	2200		0,1085	112
			Mittel:	0,1002	104%

Tabelle 3. Kumulierungsversuche nach Hatcher mit Vordosen von 0,14 mg Digitoxin pro Kilogramm.

Tier Nr.	Katzen-Gewichte bei der I. Infusion in g	Katzen-Gewichte bei der II. Infusion in g	Beendigung der Versuche nach Zeit	Zusatzdose g-Strophanthin in mg pro Kilogramm	Zusatzdose g-Strophanthin in % der Dosis letalis
1	2540	—	20 Minuten	ohne Zusatzdose gestorben	
2	2040	—	42 Minuten		
3	2580	—			
4	2570	—			
5	2120	—	24 Stunden		
6	1900	—			
7	3100	—			
8	2320	—		0,0504	52
9	1900	—		0,0516	53
10	1660	—	20 Minuten	0,0854	89
11	2240	—		0,0741	77
12	1920	—		0,0701	73
			Mittel:	0,0663	69 %
13	1800	1700		0,0835	87
14	2100	2000		0,0570	60
15	2530	2400		0,0350	37
16	2000	1900		0,0531	55
17	1680	1625	24 Stunden	0,0443	46
18	2340	2250		0,1007	104
19	2070	1850		0,0803	84
20	2180	2060		0,0747	77
			Mittel:	0,0660	69 %
21	2820	—	48 Stunden	ohne Zusatzdose gestorben	
22	2750	2460		0,0752	78
23	2900	2700		0,0803	84
24	1640	1570		0,0757	78
25	1930	1800	48 Stunden	0,0766	80
26	1990	1690		0,0831	87
27	2350	2240		0,0781	82
28	2000	1760		0,1127	116
			Mittel:	0,0831	87 %
29	2420	—	72 Stunden	ohne Zusatzdose gestorben	
30	2000	1680		0,0535	55
31	2240	1940		0,0871	91
32	2600	2150		0,0563	58
33	2530	2260		0,0915	95
34	2140	1950	72 Stunden	0,0831	87
35	2150	1950		0,0794	83
36	2000	1870		0,0743	77
37	1970	1650		0,0465	48
			Mittel:	0,0714	74 %
38	1970	—	5 Tage	ohne Zusatzdose gestorben	
39	2260	—	6 Tage		
40	2830	—	7 Tage		
41	2480	—	8 Tage		

Fortsetzung von Tabelle 3. Kumulierungsversuche nach Hatcher mit Vordosen von 0,14 mg Digitoxin pro Kilogramm.

Tier Nr.	Katzen-Gewichte bei der I. Infusion in g	Katzen-Gewichte bei der II. Infusion in g	Beendigung der Versuche nach Zeit	Zusatzdose g-Strophanthin in mg pro Kilogramm	Zusatzdose g-Strophanthin in % der Dosis letalis
42	2370	2190	8 Tage	0,0885	92
43	2250	1820		0,0576	60
44	2050	1580		0,1020	106
45	2370	2200		0,1049	108
			Mittel:	0,0882	92%
46	3150	—	9 Tage	ohne Zusatzdose gestorben	
47	3050	2990	14 Tage	0,0946	98
48	3110	3010		0,0937	97
49	2100	1550		0,0587	61
50	2650	2300		0,1130	117
51	2670	2250		0,0822	86
52	1670	1280		0,0937	97
			Mittel:	0,0893	94%

über die Speicherungstheorie der Kumulierung (vgl. Tabelle 1) zu gewinnen, dann finden wir in drei Richtungen Unstimmigkeiten, die aber in ihrem Wesen zusammenhängen. Das sind 1. die spontanen Todesfälle, 2. die Streuungen und 3. die Höhe der Zusatzdosen.

1. Die Streuungen der Zusatzdosen.

Die Streuung der Einzelwerte der gefundenen Zusatzdosen würde uns zwingen, die einzelnen Punkte der Hatcherschen Kumulierungskurve (s. Tabelle 1) durch Mittelwertsberechnungen zu ermitteln. Dabei ist man zunächst im Zweifel, inwieweit man berechtigt ist, die spontan ohne Zusatzdose gestorbenen Tiere unberücksichtigt zu lassen. Dazu wären wir eigentlich nur dann berechtigt, wenn diese Tiere interkurrent gestorben wären und wenn durch einen klinischen Befund und die Sektion nachgewiesen wäre, daß sie nicht der Digitoxinvergiftung sondern einer Pneumonie oder einer anderen Infektion erlegen sind. Alle Tiere der Versuchsreihen sind sorgfältig beobachtet; nachweislich interkurrent gestorbene sind bereits ausgeschieden und nicht in die Tabellen aufgenommen. Umgekehrt sind die in den Tabellen als „ohne Zusatzdose gestorben" aufgeführten Tiere ohne Zeichen einer Infektion aber mit klaren Symptomen der Digitalisvergiftung des Herzens eingegangen, wie durch die Beobachtung der Herztätigkeit und des Allgemeinzustandes (vgl. unten S. 713) sowie durch eine sorgfältige Sektion erwiesen wurde. Wir können deshalb diese Tiere für die Betrachtung des gesamten Kumulierungsproblems nicht außer acht lassen. Wir müssen vielmehr für sie als nach-

Tabelle 4. Kumulierungsversuche nach Hatcher mit Vordosen von 0,17 mg Digitoxin pro Kilogramm.

Tier Nr.	Katzen-Gewichte bei der I. Infusion in g	Katzen-Gewichte bei der II. Infusion in g	Beendigung der Versuche nach Zeit	Zusatzdose g-Strophanthin in mg pro Kilogramm	Zusatzdose g-Strophanthin in % der Dosis letalis
1	2020	—	40 Minuten	ohne Zusatzdose gestorben	
2	2300	—	45 Minuten		
3	3220	—	12 Stunden		
4	3050	—	20 Stunden		
5	2060	—	24 Stunden		
6	2380	2280	24 Stunden	0,0644	67
7	2080	1950		0,0403	42
8	2680	2450		0,0567	58
9	2390	2290		0,0441	46
10	4700	4350		0,0344	36
11	2440	2300		0,0630	66
12	2510	2410		0,0419	43
13	2110	1950		0,0852	89
14	2630	2340		0,0696	72
15	2520	2300		0,0765	80
			Mittel:	0,0576	60 %
16	2460	—	30 Stunden	ohne Zusatzdose gestorben	
17	2450	—	35 Stunden		
18	2600	—	36 Stunden		
19	2340	—	48 Stunden		
20	2670	2470	48 Stunden	0,0736	76
21	3100	2920		0,0737	76
22	3270	2860		0,1031	107
23	2260	2090		0,0650	68
24	2390	2130		0,0816	85
25	2110	1850		0,1032	107
26	2190	1900		0,0636	66
			Mittel:	0,0805	84 %
27	1750	—	72 Stunden	ohne Zusatzdose gestorben	
28	1840	1710	72 Stunden	0,1005	104
29	2520	2270		0,0740	77
30	2790	2350		0,0944	98
31	2100	1840		0,0701	73
32	1950	1600		0,0825	86
33	2470	2190		0,0575	59
			Mittel:	0,0798	83 %
34	3150	2620	8 Tage	0,1137	117
35	2290	1870		0,0973	101
			Mittel:	0,1055	109 %
36	2760	—	11 Tage	ohne Zusatzdose gestorben	
37	2230	—	12 Tage		
38	2910	2350	14 Tage	0,0868	90

gewiesen betrachten, daß hier die Vordose allein schon im Laufe von Tagen tödlich war und müssen feststellen, daß man bei diesen Tieren von einem Verschwinden des Giftes aus dem Herzen überhaupt nicht reden kann.

Scheiden wir diese Tiere aus der Mittelwertsberechnung aus, dann bleiben immer noch sehr beträchtliche Streuungen bestehen, die über die Streuung, die man bei der einfachen Bestimmung einer letalen Dose eines Glykosids mit intakten Tieren findet, weit hinausgehen. Wir sehen bei diesen Auffüllversuchen neben den spontanen Todesfällen noch einerseits Tiere, die mit verhältnismäßig kleinen Zusatzdosen sterben und die vielleicht in einigen Tagen ebenfalls spontan erlegen wären, daneben Tiere, die nahezu die volle Zusatzdose brauchen.

Bei dieser Lage der Einzelwerte erscheint es also fraglich, ob wir überhaupt berechtigt sind, solche Werte durch Mittelwertsberechnungen zusammenzufassen. Mittelwerte werden bei verschiedenartigsten naturwissenschaftlichen Untersuchungen in Rechnung gestellt. Sollen sie aber nicht das Wesentliche einer Gruppe von Einzelbeobachtungen verschleiern, dann muß vorausgestzt werden, daß es sich nur um gleichartige Einzelbeobachtungen handelt, die in dieser Weise zusammengefaßt werden. Das typische Beispiel einer berechtigten Mittelwertsbestimmung ist die Verwertung von Ablesungen eines oder mehrerer Untersucher an einem physikalischen Instrument. Solche Beobachtungen zeigen auch das Charakteristische, daß sie um einen Mittelwert herum gruppiert sind und daß ihre Häufigkeit in der Nähe des Mittelwerts ein Maximum hat. In unserem Falle dagegen haben wir ein ganz anderes Verhalten: Die Werte liegen eher in zwei Gruppen auseinander, wovon die eine nach der Zusatzdose 0 (Spontantodesfälle), die andere aber nach der vollen Zusatzdose konvergiert. Unter den durch Auffüllen mit Strophanthin beendeten Versuchen überwiegt die letztere Gruppe zahlenmäßig ausgesprochen.

Diese Feststellung spricht nicht dafür, daß wir hier durch eine Mittelwertsberechnung, mit der wir recht divergente Einzelwerte zusammenfassen, ein richtiges Bild von dem Wesen des der Kumulierung zugrunde liegenden Vorgangs erhalten. Wir können nicht sagen, daß dieser Mittelwert dem charakteristischen Verlauf der Versuche entspricht. Eher gewinnen wir den Eindruck, daß wir mit einer solchen Mittelwertsberechnung die Tatsachen vergewaltigen und damit nur die Beobachtung verschleiern, daß wir zwei Gruppen von Tieren zu unterscheiden haben, von denen die eine größtenteils irreversibel durch die Digitoxinvergiftung geschädigt ist, während die andere innerhalb relativ kurzer Zeit diese Vergiftung völlig überwunden hat.

Wir müssen damit feststellen, daß weder die eine noch die andere Gruppe von Tieren sich so verhält, wie es die Hatchersche Speicherungstheorie (vgl. Tabelle 1) verlangt, und wir ziehen daraus den Schluß, daß die dieser entsprechende Kurve des Verschwindens des Digitoxins aus dem Herzen keine allgemeine Gültigkeit haben kann.

2. Tödliche Wirkung bei zeitloser Beobachtung.

Der Umstand, daß nach 0,14 und 0,17 mg Digitoxin pro Kilogramm ein wesentlicher Teil der Katzen vor allem in den ersten Tagen nach der ersten Injektion ohne Zusatzdose stirbt, ist nur ein extremer Fall der großen Streuung der Höhe der Zusatzdose, die wir besprochen haben. Der Umfang des Vorkommens solcher Spättodesfälle ohne Zusatzdose läßt sich aus den Tabellen 3 und 4 nicht ohne weiteres übersehen, weil wir aus der gesamten Zahl der mit der gleichen Vordose infundierten Tiere immer wieder einzelne Gruppen von Tieren entnommen haben, um die Zusatzdose zu bestimmen. Wir müssen deshalb diese Entnahmen berücksichtigen, wenn wir die Todesfälle in Prozent der ursprünglich injizierten Tiere berechnen wollen. Dies ist in den Tabellen 3a und 4a geschehen, die am besten dann verständlich werden, wenn man die einzelnen horizontalen Reihen von links nach rechts liest, wobei sich jeweils die folgende

Tabelle 3a. Versuchsreihe von Tabelle 3. Ohne Zusatzdose gestorbene Tiere. Vordose: 0,14 mg Digitoxin pro Kilogramm. Reihe von 52 Katzen.

Nach Zeit	lebend	Zum Zweck des Auffüllversuches aus der Reihe entnommen	Rest	In der folgenden Periode ohne Zusatzdose gestorben			
				vom noch vorhandenen Bestand	Berechnet auf die Gesamtzahl		
					Zahl	für die einzelnen Perioden in %	insgesamt in %
1 Stunde	52	5	47	3	3,3	6,3	6,3
24 Stunden	44	8	36	4	5,4	10,4	16,7
48 „	32	7	25	1	1,7	3,3	20,0
72 „	24	8	16	1	2,5	4,7	24,7
5 Tage	15	—	15	1	2,5	4,7	29,4
6 „	14	—	14	1	2,6	5,0	34,4
7 „	13	—	13	1	2,6	5,0	39,4
8 „	12	4	8	1	3,7	7,2	46,6
9 „	7	—	7	1	3,9	7,5	54,1
14 „	6	6	0	—	—	—	54,1

Innerhalb von 14 Tagen sind also aus der ganzen Reihe insgesamt 54,1% der infundierten Katzen ohne Zusatzdose gestorben.

Tabelle 4a. Versuchsreihe von Tabelle 4. Ohne Zusatzdose gestorbene Tiere. Vordose: 0,17 mg Digitoxin pro Kilogramm. Reihe von 38 Katzen.

Nach Zeit	lebend	Zum Zweck des Ausfüllversuches aus der Reihe entnommen	Rest	In der folgenden Periode ohne Zusatzdose gestorben			
				vom noch vorhandenen Bestand	Berechnet auf die Gesamtzahl		
					Zahl	für die einzelnen Perioden in %	insgesamt in %
Beginn:	38	0	38	4	4	10,6	10,6
24 Stunden	34	10	24	4	5,6	14,7	25,3
48 „	20	7	13	1	2,1	5,5	30,8
72 „	12	6	6	1	4,3	11,5	42,3
8 Tage	5	2	3	—	—	—	42,3
11 „	3	—	3	1	7,3	19,2	61,5
12 „	2	—	2	1	7,3	19,2	80,7
14 „	1	1	0	—	—	—	80,7

Innerhalb von 14 Tagen wären also aus der ganzen Reihe insgesamt 80,7% der infundierten Katzen ohne Zusatzdose gestorben.

Zahl aus den vorhergehenden ergibt. Die erste Zahl der folgenden Reihe ergibt sich dann aus der Zahl der 4. und 5. Spalte der vorhergehenden Reihe. Die letzte Spalte der beiden Tabellen gibt uns dann an, wie viele von 100 mit der gleichen Vordose injizierten Tiere nach bestimmten Zeiten ohne Zusatzdose gestorben sind.

Nach einer Vordose von 0,10 mg pro Kilogramm Digitoxin ist von 17 Tieren nur ein einziges ohne Zusatzdose gestorben (Tabelle 2). Wir können also annehmen, daß diese Dose praktisch in jedem Falle bei zeitloser Beobachtung ertragen wird.

Bei einer Vordose von 0,14 mg Digitoxin pro Kilogramm aber sind innerhalb von 14 Tagen 54% der Tiere spontan gestorben. Die Todesfälle verteilen sich auf die Zeit von 14 Tagen so, daß innerhalb der ersten 5 Tage mehr als die Hälfte der insgesamt eingegangenen Tiere erlegen ist, während in den folgenden Tagen die Sterblichkeit langsam abnahm.

Bei einer Vordose von 0,17 mg/kg stirbt noch eine wesentlich größere Zahl der injizierten Tiere ohne Zusatzdose. Schon innerhalb von 3 Tagen sind über 40% der infundierten Tiere ohne Zusatzdose eingegangen und nach 14 Tagen überleben kaum mehr 20%. Wenn auch für diese letzten Tage nur noch wenige Tiere übrig waren, ein Fehler also durch die Berechnung stark vergrößert würde, so können wir uns auch darauf beziehen, daß nach 0,2 mg/kg kein Tier überlebte, so daß wir sicher nicht fehl gehen, wenn wir sagen, daß die Dose von 0,17 mg/kg bei zeitloser Beobachtung für weitaus die Mehrzahl der Tiere allein schon letal ist.

Vergleichen wir diese Feststellungen mit den Angaben von Hatcher, dann dürfen wir nicht die nach dem Verfahren von Magnus gefundene (0,40 mg Digitoxin pro Kilogramm), sondern wir müssen die nach der Methode von Hatcher u. Brody festgestellte letale Dose (0,247 mg/kg)[1] zugrunde legen. Diese Dose stimmt ja auch mit den Angaben von Hatcher selbst (0,3 mg Digitoxin = 1 Katzendose) besser überein. Unsere Dose von 0,17 mg/kg wäre dann 69% der nach Hatcher letalen Dose.

Straub gibt an, daß bei Vermeidung jeglicher Anstrengung 80% der letalen Dose von den Katzen ertragen würde. Es besteht also hier ein Widerspruch in dem Beobachtungsmaterial, für den wir ohne weiteres keine Erklärung haben. In der Gegenüberstellung von Anstrengung und Ruhe kann ich kaum den Punkt sehen, in dem unsere Versuche von denen anderer Autoren differieren sollen. Nach diesen beträchtlichen Dosen vermeiden die Tiere schon von sich aus jede Anstrengung. Sie liegen oft tagelang ruhig im Käfig, soweit nicht die Brechwirkung des Glykosids im Vordergrund der Erscheinungen steht, wie es sehr häufig der Fall ist. Dieses oft unstillbare Erbrechen bedeutet zweifellos eine schwere, obwohl nicht von außen bedingte Anstrengung und damit auch eine Belastung des Herzens. Nach Hatcher ist die Pflege der Tiere für das Überstehen der großen Dosen maßgebend. Auch ich habe meine Tiere bestmöglichst gepflegt und überwacht. Die Pflege hat aber im wesentlichen die Bekämpfung der Brechwirkung zu berücksichtigen: Die Tiere verweigern in der Regel jede Nahrungsaufnahme oder erbrechen alles, was sie aufgenommen haben. Selbst vorsichtig mit der Schlundsonde eingegebene warme Milch wird häufig wieder erbrochen. Auch bei leerem Magen erbrechen die Tiere oft eine Menge gallig gefärbten Schleims, so daß man mit einem erheblichen Flüssigkeitsverlust rechnen muß, dessen Folgen man nur durch subkutane Kochsalzinfusionen bekämpfen kann.

Parallel mit diesen schweren Störungen der Magenfunktion beobachtet man ausgesprochene Herzsymptome als Zeichen der Digitalisvergiftung. Die Herzaktion ist meist verlangsamt und arhythmisch. Häufig sieht man auch Rhythmuswechsel. Diese Störungen kann man auch elektrokardiographisch nachweisen und beobachtet typische Veränderungen als Zeichen muskulärer Störungen, insbesondere Umkehr der T-Zacke, Rhythmusstörungen, ähnlich wie sie auch von Planelles u. Werner (9) und von Brams (10) nach Digitalisvergiftungen beschrieben worden sind. Auf diese elektrokardiographischen Befunde und ihren Zusammenhang mit der Höhe der Zusatzdosen werde ich noch näher eingehen (vgl. unten S. 718ff).

[1] Vgl. Arch. f. exper. Path. **172**, 693 (1933) (vorangehende Arbeit).

Bestimmt man bei solchen Katzen die Zusatzdosen, dann findet man in der Mehrzahl der Fälle, die ausgesprochen klinische Erscheinungen und auch elektrokardiographisch nachweisbare Störungen aufweisen, Tod schon nach kleinen Zusatzdosen. Die klinisch normalen Tiere, besonders Tiere, die keine nachweisbaren Herzschädigungen aufweisen, benötigen durchweg hohe Zusatzdosen. Nur in seltenen Ausnahmen habe ich auch Tiere beobachtet, die trotz schwerer klinischer Erscheinungen auffallend hohe Zusatzdosen verbrauchten. Nach den Beobachtungen von Weese u. Weilguny (11) sind fiebernde Tiere gegen Digitalisvergiftung auffallend resistent. Man könnte also daran denken, daß einzelne in dieser Richtung aus der Reihe fallende Werte dadurch zu erklären wären. Ich hatte aber bei mehreren Tieren, die extrem hohe Zusatzdosen benötigten, die Temperaturen gemessen und normal gefunden.

Die Versuche mit hohen Vordosen von 0,14 und 0,17 mg/kg Digitoxin zeigen also, daß ein sehr beträchtlicher Teil der Tiere sich keineswegs so verhält, wie man es auf Grund der Annahme einer im Herzen festhaftenden und lediglich langsam verschwindenden Quantität eines Glykosids erwarten sollte. Diese Annahme würde ebenso wie langsam zunehmende Zusatzdosen auch eine langsame Besserung der Vergiftungserscheinungen und des Allgemeinzustandes fordern. Wir sehen aber bei einem sehr großen Teil unserer Tiere das Gegenteil, nämlich sogar im Laufe einiger Tage eine Verschlechterung bis zum Spontantod unter Erscheinungen der Digitalisvergiftung. Ein derartiger Verlauf steht durchaus im Widerspruch mit der Annahme, daß die Kumulierungserscheinungen lediglich auf der Anwesenheit einer bestimmten Menge Glykosid im Herzen beruhen, die nur langsam verschwindet.

Da wir nicht annehmen können, daß sich die Glykosidmenge im Herzen vergrößert (denn Weese hat nachgewiesen, daß alles peripher gebundene Glykosid für die Vergiftung des Herzens nicht mehr in Betracht kommt), bleibt also nur die Möglichkeit, daß diese zunehmenden Vergiftungserscheinungen nicht durch anwesendes Glykosid, sondern durch Veränderungen hervorgerufen sind, die durch die erste Vergiftung teils primär, teils sekundär im Herzen entstanden sind. Es wäre daraus zu folgern, daß die Kumulierungserscheinungen nicht auf einer Addition von Glykosidsubstanz im Herzen beruhen, sondern auf Addition von Wirkungen, die durch die vorübergehende Anwesenheit des Glykosids im Herzen verursacht worden sind.

3. Die Höhe der beobachteten Zusatzdosen.

Scheiden wir die Tiere, die ohne Zusatzdosen unter zunehmenden Vergiftungserscheinungen spontan gestorben sind, aus unseren Betrachtungen aus, dann finden wir auch den verbleibenden Rest der Tiere keineswegs in Übereinstimmung mit der Hatcherschen Kumulierungskurve.

In meiner ersten Versuchsreihe mit einer Vordose von 0,10 mg Digitoxin pro Kilogramm waren 40% der letalen Dose nach Hatcher u. Brody gegeben. Entsprechend der Kurve von Hatcher müßten davon nach 48 Stunden noch mindestens 35% der letalen Dose im Herzen vorhanden sein (vgl. Tabelle 1). Bei der Anzahl von Einzelversuchen, die ich für diese Beobachtungszeit zur Verfügung habe, ist es unmöglich, daß eine derartige Differenz von 35% übersehen würde. Wir stellen indessen schon nach 24 Stunden eine Zusatzdose von 90%, nach 48 Stunden aber und später solche von 98%, also volle Zusatzdosen fest. Diese Versuche können also unter dem Gesichtspunkt der Speicherungstheorie von Hatcher nur so gedeutet werden, daß das Glykosid aus dem Herzen bei weitem rascher verschwindet, als es der Kurve von Hatcher entspricht.

Dasselbe sehen wir auch in den Versuchen mit höheren Vordosen, sowie wir die spontan gestorbenen Tiere ausscheiden. Die Vordose von 0,14 mg Digitoxin pro Kilogramm würde rund 57% der letalen Dose nach Hatcher u. Brody entsprechen. Nach der Hatcherschen Kumulierungskurve (vgl. Tabelle 1) müßten davon nach 8 Tagen noch 40% der letalen Dose im Herzen vorhanden sein. Wir finden indessen nach diesem Zeitraum nahezu die volle Zusatzdose bis zum Eintritt des Herztodes erforderlich, sehen also auch in diesen Versuchen, daß das Glykosid bei weitem rascher aus dem Herzen verschwunden ist als die Kumulierungskurve von Hatcher erwarten ließe. Sieht man die weiteren Daten der Tabellen 3 und 4, bei der höheren Vordose und nach verschiedenen Zeiten im Vergleich mit den Zahlen von Tabelle 1 durch, dann finden wir diese Feststellung immer wieder bestätigt.

Aus diesen Beobachtungen ergibt sich, daß auch die Versuche, die nicht durch Spontantod endigten, keineswegs mit der Hatcherschen Speicherungstheorie übereinstimmen. Während jene Fälle durch zunehmende Vergiftungserscheinungen bis zum Tod charakterisiert waren, also überhaupt kein Verschwinden des Glykosids aus dem Herzen erkennen ließen, deutet der Rest der Versuche auf ein wesentlich rascheres Verschwinden des Glykosids aus dem Herzen hin. Bei kleinen Dosen scheint das Glykosid sogar nach 48 Stunden schon vollständig aus dem Herzen verschwunden zu sein. Damit haben wir noch weniger Be-

rechtigung, langdauernde Kumulierungserscheinungen auf eine langdauernde Anwesenheit von Glykosid im Herzen zurückzuführen.

II. Kumulierungsversuche mit wiederholten kleinen Dosen.

Die in der klinischen Praxis beobachteten Kumulierungserscheinungen sind meistens die Folge von relativ kleinen Digitalisdosen, die öfters gegeben werden. Um einen weiteren Einblick in die Gesetzmäßigkeiten der Kumulierung zu erhalten, habe ich an Stelle der einmaligen Vordose in kurzen Zeitabständen mehrere kleine Dosen gegeben, um später eventuell mit Strophanthin die noch letale Dose zu bestimmen. Versuche ähnlicher Art sind, allerdings an Kaninchen, schon von Fränkel

Abb. 1. ▮ = Einmalige Dosen Digitoxin. ▒ = Digitoxin-Rest im Herzen, berechnet nach Tabelle 1. □ = Mittlere letale Dosen bei verschiedener Beobachtungszeit.

(12) ausgeführt worden. Fränkel gab wiederholt kleine Dosen von Digitoxin subkutan (0,02 mg/kg 22mal in täglichen Intervallen) und stellte fest, daß diese Dosen ohne Schaden ertragen wurden. Diese Versuche lassen sich allerdings mit den folgenden nicht vergleichen, weil sie an einem digitalisresistenten Nagetier ausgeführt worden sind und weil die Resorptionsverhältnisse bei der subkutanen Einspritzung nicht dieselben sind wie bei der intravenösen. Trotzdem stimmen meine Ergebnisse mit denen von Fränkel überein.

Ich habe bei diesen Versuchen in zweitägigen Abständen jede Dose in derselben Weise intravenös infundiert wie die Vordosen in dem vorangehenden Abschnitt. Um Wundinfektionen zu vermeiden, wurde bei dem wiederholten Freilegen einer Vene möglichst aseptisch gearbeitet.

Der Verlauf der Versuche ist aus Abb. 1 und Tabelle 5 ersichtlich. In der Abbildung sind die Abszissen Tage, die Ordinaten Gewichtsmengen Digitoxin in Milligramm pro Kilogramm. Der schwarze Teil der Säulen

Tabelle 5. Wiederholt gegebene Dosen von Digitoxin. Digitoxinlösung 1/50000 in physiologischer NaCl-Lösung + 10% Alkohol. † = gestorben nach

Katze Nr.	I. Dose in mg/kg	II. Dose in mg/kg	III. Dose in mg/kg	IV. Dose in mg/kg	V. Dose in mg/kg	VI. Dose in mg/kg	Gesamtmenge in mg/kg	Spontantod, Stunden nach letzter Infusion, oder Zusatzdose in % der letalen Dose
131	0,12	0,12	0,10	—	—	—	0,32	† 1 Stunde
132	0,12	0,12	—	—	—	—	0,24	† 5 Minuten
134	0,12	0,12	—	—	—	—	0,24	† 48 Stunden
135	0,10	0,10	—	—	—	—	0,20	† 24 Stunden
138	0,10	0,10	0,10	—	—	—	0,30	† 12 Stunden
141	0,10	0,10	0,10	—	—	—	0,30	† 12 Stunden
156	0,10	0,06	0,06	—	—	—	0,22	† 1 Stunde
137	0,08	0,08	0,08	—	—	—	0,24	† 12 Stunden
178	0,06	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,31	105
179	0,06	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,31	92
180	0,06	0,05	0,05	0,05	—	—	0,21	† Wundinfektion
181	0,06	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,31	104
182	0,06	0,05	0,05	0,05	—	—	0,21	† Pneunomie

entspricht der jeweils neu infundierten Menge Digitoxin, der helle Teil der Säulen der Menge Digitoxin, die nach den einzelnen Perioden, auf Grund der Berechnung des Verschwindens nach der Kurve von Hatcher (vgl. Tabelle 1) noch im Herzen anzunehmen wäre. Die breiten Säulen zeigen die Dosen Digitoxin an, die innerhalb von verschiedenen Zeiten im Mittel als letal zu betrachten sind.

Ergebnisse: 0,10 mg pro Kilogramm ist eine Dose Digitoxin, die nur in ganz vereinzelten Fällen Herzsymptome verursacht und die nur ausnahmsweise Kumulierungserscheinungen bewirkt (vgl. Tabelle 2). Praktisch scheint sie also fast wirkungslos. Geben wir diese Dose von 0,10 mg/kg jeden zweiten Tag, dann überleben die Tiere die dritte Dose nie; meistens sterben sie schon nach der zweiten Dose. Der Tod tritt hier also nach Gesamtdosen ein, wie sie etwa der zeitlosen letalen Dose des Digitoxins entsprechen. Diese Befunde sind also auch im Einklang mit der Hatcherschen Kumulierungskurve und der Speicherungstheorie.

Ein völlig anderes Bild geben die Versuche aber, wenn man jeden zweiten Tag nur 0,05 mg Digitoxin pro Kilogramm intravenös injiziert. Diese Dose wird von den Tieren mehrfach wiederholt gut vertragen, ohne daß irgendwelche Erscheinungen nachweisbar geworden wären. Von einer Serie von fünf Katzen, die in dieser Weise behandelt wurden, starb eine an einer Pneumonie, eine zweite an einer Wundinfektion, beide also nicht an Digitoxinwirkungen. Die restlichen drei Tiere wurden nach 10 Tagen, also nachdem sie 6mal 0,05 mg Digitoxin pro Kilogramm er-

halten hatten, nach der Methode von Hatcher mit g-Strophanthin aufgefüllt. Bei allen war die volle, auch für normale Katzen erforderliche letale Dose Strophanthin nötig, um den Herztod herbeizuführen.

Berechnet man nach der Ausscheidungskurve von Hatcher die Menge Digitoxin, die bei diesen Tieren noch im Herzen vorhanden sein müßte, dann wäre das noch bedeutend mehr als eine Dose, die einmalig gegeben innerhalb von 3 Stunden letal wäre. Denn nach den Angaben von Hatcher verschwindet innerhalb von 48 Stunden immer nur 10% des jeweils im Herzen vorhandenen Digitoxins. Aus diesen Versuchen sieht man also: Bei Wiederholung der Dose von 0,10 mg/kg entsprach die Wirkung einer vollen Addition; bei wiederholten Gaben von 0,05 mg/kg aber fehlte die Kumulierung überhaupt.

Diese Beobachtungen widersprechen vollkommen der Annahme einer Kumulierung der Substanz, wie sie Hatcher fordert. Nach chemischen Gesetzmäßigkeiten muß von einer Substanz absolut um so mehr zerfallen oder sonst verschwinden, je mehr von ihr vorhanden ist. Es ergibt sich aber bei diesen Versuchen, daß die geringere Menge praktisch völlig verschwindet, die größere aber sich addiert. Der Verlauf dieser Versuche entspricht also in keiner Weise dem Verlauf, den man unter der Annahme der Speicherungstheorie nach physikochemischen Gesetzmäßigkeiten erwarten müßte. Andererseits ist gerade der Verlauf dieser Versuche am besten durch die Annahme einer reinen Addierung von Wirkungen, im Gegensatz zu einer Addition fraktioniert gegebener Substanzmengen erklärt: Nur eine Dose von einem bestimmten Schwellenwert bringt Wirkungen hervor, die sich addieren können; nur solche Dosen kumulieren. Kleinere Dosen aber verursachen überhaupt keine Wirkungen und kumulieren deshalb auch nicht. In Übereinstimmung mit den Versuchen des vorigen Abschnitts zeigen deshalb auch diese Versuche, daß auch Digitoxin in kleinen Dosen sehr rasch, meistens innerhalb 48 Stunden vollständig aus dem Herzen verschwindet. Nachdem das für kleine Dosen als nachgewiesen betrachtet werden kann, ist entsprechend chemischen Überlegungen (vgl. S. 700ff.) auch anzunehmen, daß auch größere Dosen in der gleichen Geschwindigkeit im Herzen zerstört oder in anderer Weise beseitigt werden, daß demnach die später beobachteten Wirkungen auf Veränderungen und nicht auf Glykosidsubstanz im Herzen beruhen müssen.

III. Elektrokardiographische Beobachtungen.

Die beschriebenen Versuche führten zu dem Ergebnis, daß man sich von der Vorstellung eines langsamen Abbaues oder Zerfalls des Glykosids im Herzen frei machen muß. Geht man von der Vorstellung aus, daß

das Digitoxin vor seinem relativ raschen Verschwinden im Herzen irgendwelche Veränderungen oder Schäden setzt, die sich weiter auswirken und entsprechend individueller Empfindlichkeit wieder Schäden sekundärer Art zeitigen können, von deren Umfang die Kumulierung und die Höhe einer Zusatzdose abhängig ist, dann lag der Versuch nahe, sich durch das EKG von dem Zustand des Herzens ein Bild zu verschaffen und zu prüfen, ob eventuell so nachweisbare Schäden in ursächlichem Zusammenhang mit der weiteren Digitalisempfindlichkeit des Herzens stehen, die durch die Zusatzdose geprüft wird.

Es wurden deshalb an etwa 60 der Tiere der Tabellen 2—4 Elektrokardiogramme aufgenommen. Wie zu erwarten, liegen diese Verhältnisse nicht einfach und ich kann hier über die bisherigen Beobachtungen nur insoweit berichten, als es in Zusammenhang dieser Mitteilung erforderlich ist. Die Versuche werden fortgesetzt und es soll darüber in Verbindung mit anderen Beobachtungen in einer zweiten Mitteilung berichtet werden.

Vor der Infusion der Vordose wurde das normale EKG der Katze aufgenommen. Bei kurz dauernden Versuchen wurde ein zweites EKG 12—24 Stunden vor der Strophanthininjektion geschrieben. Bei den langdauernden Versuchen wurden außer dem normalen EKG eines 2—6 Tage nach der Vordose und ein zweites vor der Zusatzdose aufgenommen.

Zu den Versuchen diente der Tintenelektrokardiograph von Duchosal u. Lüthy (13), der in I. Ableitung angeschlossen wurde. Die Nadeln wurden links oberhalb der Clavicula und rechts seitlich unterhalb des Rippenbogens eingestochen. Auf irgendwelche Narkose wurde verzichtet. Die Tiere wurden nur in natürlich sitzender Haltung auf einem Brett festgeschnallt. Es ist allerdings dabei nicht immer leicht, die Tiere zu beruhigen und den richtigen Augenblick zur Aufnahme zu erfassen.

Bei den Versuchen wurden alle Kriterien, die im allgemeinen als Zeichen von Herzschädigung gelten, gefunden. Am häufigsten beobachtet man negative T-Zacken, bisweilen auch Zeichen von vergrößertem Vorhof und verlängertes CV-Intervall. Die meisten Autoren betrachten die negative T-Zacke als typisches Zeichen für Digitalisschädigung. Da bei meinen Versuchen die negative T-Zacke in den meisten Fällen festzustellen war, in denen schwere klinische Erscheinungen vorlagen und danach niedere Zusatzdosen gebraucht wurden, betrachte ich sie als wichtigstes Kriterium. Ich bin mir dabei aber bewußt, daß es noch ausführlicher Untersuchungen bedarf, um die Beziehungen zwischen Veränderungen des EKG und Kumulierungserscheinungen aufzuklären. In der mir zugänglichen Literatur fand ich nur bei Brams (10) Ausführungen, mit denen er es ablehnt, aus der negativen T-Zacke Schlüsse auf

die Schwere der Digitalisvergiftung zu ziehen. Es verdient bemerkt zu werden, daß ich wiederholt Katzen beobachtet habe, die bei der ersten Aufnahme vor der Vordose ein pathologisches EKG hatten, das nach der ersten Dose Digitalis normal wurde. Nur in Ausnahmefällen brauchte ich für eine Katze mit negativer T-Zacke eine hohe Zusatzdose. Viel häufiger fand ich, besonders bei den langdauernden Versuchen, überhaupt keine Veränderungen des EKG, und schwere und interessante Störungen konnten nur in einer Minderzahl der Fälle festgestellt werden (s. Abb. 2—5).

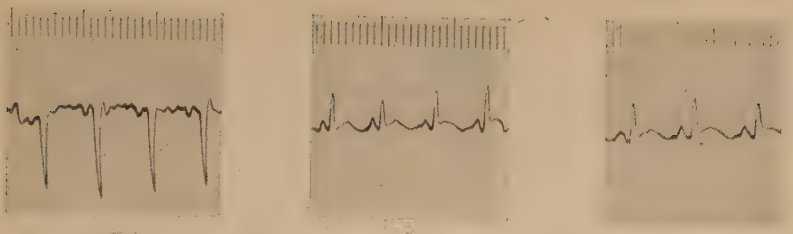
Wie aus diesen Beispielen zu sehen, konnte die Vermutung, daß Tiere, die kleine Zusatzdosen brauchen, auch besonders schwere elektrokardiographische Störungen aufweisen, zwar oft, doch bei weitem nicht in allen Fällen eindeutig bestätigt werden. Bei der Natur des EKG, das eine schwer zu differenzierende Summe von Einzelveränderungen registriert, war ein eindeutigeres Resultat kaum zu erwarten. Immerhin waren bei der beschränkten Zahl meiner Versuche mehrere typische Fälle zu beobachten, die der Annahme entsprachen, und in allen Fällen, die eine ausgesprochen geringe Zusatzdose verbrauchten, waren deutliche Veränderungen des EKG festzustellen. Andererseits verbrauchten auch wieder vereinzelte Tiere mit starken Veränderungen des EKG große Zusatzdosen. Wenn auch hier eine verhältnismäßig lange Zeitdauer zwischen der letzten elektrokardiographischen Aufnahme und der Zusatzdose mitspielen kann, so bleiben doch Unstimmigkeiten in dem supponierten Parallelismus zwischen Schwere elektrokardiographischer Störungen und Sinken der Zusatzdose, die der weiteren Aufklärung bedürfen.

B. Gitalin-Kraft.

Mein ursprüngliches Problem war der Vergleich der kumulierenden Eigenschaften verschiedener Digitalisglykoside. Die vorhandenen Unstimmigkeiten, die teilweise schon aus der Arbeit von Fromherz u. Welsch (7) ersichtlich sind, und die bei weiteren Versuchen erneut zutage traten, machten es aber nötig, zunächst die Frage der Kumulierung überhaupt einer Nachprüfung zu unterziehen. Hierzu eignete sich am besten das Digitoxin, das bekanntermaßen die stärksten Kumulierungserscheinungen zeigt. Nur solche Versuche konnten die für den beabsichtigten Vergleich erforderliche Grundlage abgeben.

Als Grundlage für die Kumulierungsversuche mit Gitalin wurde die Wirksamkeit des Präparates von Gitalin-Kraft (vgl. oben S. 704) nach der Methode von Magnus-de Lind van Wijngaarden an frischen Katzen bestimmt.

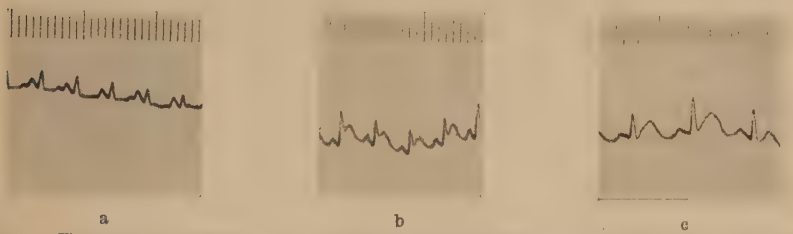
Beispiele:



a b c

Abb. 2. 1. Katze Nr. 191 (Tabelle 2 Nr. 17). Vordose: 0,10 mg Digitoxin pro Kilogramm. a normal, b nach 6 Tagen, c nach 13 Tagen.

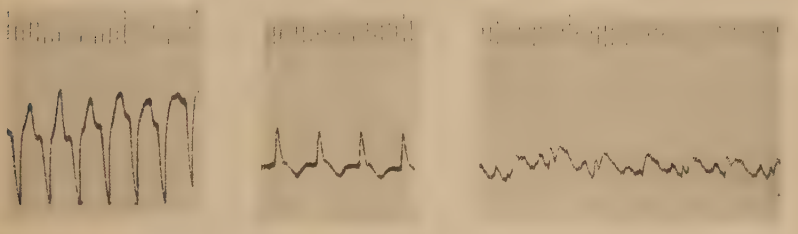
Blieb normal: Nach 14 Tagen: Zusatzdose 112%.



a b c

Abb. 3. 2. Katze Nr. 188 (Tabelle 3 Nr. 51). Vordose: 0,14 mg Digitoxin pro Kilogramm. a normal, b nach 6 Tagen gestört, c nach 13 Tagen gebessert.

Vorübergehende Störungen: Nach 14 Tagen: Zusatzdose: 86%.



a b c

Abb. 4. 3. Katze Nr. 120 (Tabelle 3 Nr. 49). Vordose: 0,14 mg Digitoxin pro Kilogramm. a normal (Tachykardie, erregt), b nach 48 Stunden negative T-Zacke, c nach 14 Tagen schwere Störungen.

Nach 14 Tagen: Zusatzdose: 61%.

a b

Abb. 5. 4. Katze Nr. 211 (Tabelle 4 Nr. 26). Vordose: 0,17 mg Digitoxin pro Kilogramm. a normal, b nach 48 Stunden negative T-Zacke.

Nach 48 Stunden: Zusatzdose: 66%.

Tabelle 6. Gitalin-Kraft, letale Dose für die Katze bei der Infusion nach Magnus.

Katze Nr.	Gewicht in g	Infusionsdauer in Minuten	Dosis letalis in mg	Dosis letalis in mg/kg
1	3310	46	2,006	0,6061
2	3350	43	2,874	0,8579
3	3600	55	2,926	0,8120
4	3900	60	2,920	0,7480
5	2090	38	1,596	0,7630
6	2840	41	2,180	0,7670
			Mittel:	0,7590

Nach verschiedenen Angaben der Literatur soll Gitalin-Kraft am wenigsten kumulieren, hierin also gewissermaßen ein Gegenstück zu Digitoxin bilden. Die Kumulierungsversuche mit Gitalin-Kraft habe ich in derselben Weise wie mit Digitoxin mit verschiedenen Vordosen angestellt. Es wurden wieder nach verschiedenen Zeiten aus der Gesamtzahl der mit der gleichen Vordose injizierten Tiere einzelne Gruppen zur Bestimmung der Zusatzdosen mit g-Strophanthin entnommen. Eine Übersicht über diese Versuche geben die Tabellen 7—9.

Wenn wir die Ergebnisse dieser Versuche mit den Befunden mit Digitoxin (Tabellen 2—4) vergleichen, dann fällt zunächst auf, daß wir

Tabelle 7. Kumulierungsversuche nach Hatcher mit Vordosen von 0,30 mg Gitalin-Kraft pro Kilogramm.

Katze Nr.	Katzen-Gewichte bei der I. Infusion in g	Katzen-Gewichte bei der II. Infusion in g	Beendigung der Versuche nach Zeit	Zusatzdose g-Strophanthin in mg pro Kilogramm	Zusatzdose g-Strophanthin in % der Dosis letalis
1	2800	2640	24 Stunden	0,0833	87
2	3130	2820		0,1141	118
3	2530	2290		0,0917	95
4	2360	2230		0,0816	85
			Mittel:	0,0926	96%
5	1970	—	24 Stunden	ohne Zusatzdose gestorben	
6	2060	1890	48 Stunden	0,1016	105
7	2480	2350		0,1082	112
8	1930	1650		0,0830	87
9	3340	2760		0,0863	90
10	3020	2770		0,1028	106
			Mittel[1]:	0,0963	100%

[1] Ein Versuch an einer zu kleinen Katze, wegen extrem hoher Zusatzdose gestrichen.

Tabelle 8. Kumulierungsversuche nach Hatcher mit Vordosen von 0,50 mg Gitalin-Kraft pro Kilogramm.

Katze Nr.	Katzen-Gewichte bei der I. Infusion in g	Katzen-Gewichte bei der II. Infusion in g	Beendigung der Versuche nach Zeit	Zusatzdose g-Strophanthin in mg pro Kilogramm	Zusatzdose g-Strophanthin in % der Dosis letalis
1	3530	3320	24 Stunden	0,1087	112
2	3340	3130		0,0629	65
3	1670	1450		0,1020	106
4	3020	2840		0,0845	88
5	2240	2090		0,0698	72
			Mittel[1]:	0,0874	88%
6	2920	—	36 Stunden	ohne Zusatzdose gestorben	
7	2360	2130	48 Stunden	0,1056	109
8	2640	2480		0,0762	79
9	3190	2880		0,0434	45
10	3030	2740		0,0978	101
11	2320	2100		0,0723	75
			Mittel[1]:	0,0791	82%
12	2570	—	60 Stunden	ohne Zusatzdose gestorben	
13	3170	—	4 Tage		
14	1970	1670	8 Tage	0,1059	109
15	3240	2910		0,0774	80
16	3140	2650		0,0637	66
17	1960	1620		0,0685	71
18	2460	2260		0,0570	60
			Mittel:	0,0745	77%
19	2190	—	9 Tage	ohne Zusatzdose gestorben	
20	1690	1500	14 Tage	0,1004	104
21	2310	2040		0,0813	85
22	3000	2800		0,1096	113
23	2000	1530		0,0961	100
24	2720	2240		0,1145	118
25	2540	2210		0,0981	102
26	2970	2550		0,1176	121
			Mittel:	0,1025	106%

bei Gitalin-Kraft für alle Versuche im Verhältnis zu der nach Magnus letalen Dose wesentlich höhere Vordosen verwenden mußten. Wir haben bei Digitoxin Vordosen von 25, 35 und 42,5% der nach Magnus letalen

[1] In den Gruppen von 24 und 48 Stunden wurde je ein Versuch gestrichen wegen extrem hoher Zusatzdose!

Tabelle 9. Kumulierungsversuche nach Hatcher mit Vordosen von 0,60 mg Gitalin-Kraft pro Kilogramm.

Katze Nr.	Katzen Gewicht in g bei der I. Infusion	II. Infusion	Beendigung der Versuche nach Zeit	Zusatzdosen g-Strophanthin in mg pro Kilogramm	in % der Dosis letalis
1	2440	—	2 Minuten	ohne Zusatzdose gestorben	
2	2380	—	5 „		
3	2240	—	10 „		
4	2580	—	20 „		
5	1690	—	23 „		
6	2000	—	2 Stunden		
7	2790	—	6 „		
8	2420	—	24 „		
9	4000	—	24 „		
10	1870	1800	24 Stunden	0,1121	116
11	3100	2970		0,0889	92
12	1970	1810		0,0903	94
13	2970	2700		0,0638	66
14	2410	2160		0,0929	96
15	2510	2260		0,0580	60
16	2460	2290		0,0581	60
			Mittel[1]:	0,0805	84
17	3020	2760	48 Stunden	0,0717	74
18	1850	1640		0,1121	116
19	1780	1570		0,1006	104
20	3750	3350		0,0674	70
21	3310	2980		0,0771	80
22	2000	1840		0,0788	81
23	2910	2650		0,0655	68
24	2000	1800		0,0861	90
25	2150	1820		0,1054	109
			Mittel:	0,0849	89
26	2050	1890	72 Stunden	0,0836	87
27	2700	2430		0,0720	75
			Mittel:	0,0778	81
28	1980	—	5 Tage	ohne Zusatzdose gestorben	
29	2380	—	6 „		
30	3220	2910	8 „	0,0670	70
31	2110	1990		0,1140	118
32	2120	2000		0,0545	56
33	3140	2650		0,0611	64
34	2060	1750		0,0514	53
35	3320	2650		0,0883	92
			Mittel[1]:	0,0723	75
36	2490	—	13 Tage	ohne Zusatzdose gestorben	
37	2380	1950	14 „	0,1005	104
38	2350	1660		0,0843	88
39	2840	2850		0,1214	125
40	2500	2500		0,1080	112
41	2740	2770		0,1194	123
42	3200	2550		0,0753	78
			Mittel[1]:	0,1015	105

[1] In dieser Versuchsreihe wurde in den Gruppen von 24 Stunden, 8 Tagen und 14 Tagen je ein Versuch mit extrem hoher Zusatzdose gestrichen.

Dose verwendet. Demgegenüber sehen wir einen ähnlichen Verlauf der Versuche mit Gitalin-Kraft bei Vordosen von 38, 64 und 77% der nach Magnus letalen Dose. Aus diesen Zahlen allein geht schon hervor, daß der Unterschied zwischen der durch eine an eine festgelegte Zeit gebundene Infusionstechnik tödlichen Dose und der tödlichen Dose bei zeitloser Beobachtung bei Gitalin-Kraft ein weit geringerer ist als bei Digitoxin. Mit anderen Worten: die beobachteten Spättode treten bei Gitalin-Kraft erst bei Dosen ein, die der bei der Infusion nach Magnus tödlichen Dose sehr viel näher liegen als bei Digitoxin.

Wir sehen, daß bei einer Vordose von 0,30 mg Gitalin-Kraft pro Kilogramm, also 38% der nach der Methode von Magnus letalen Dose, von 13 Tieren nur eines spontan gestorben ist. Im Gegensatz dazu waren bei Digitoxin nach einer Vordose von 35% der nach der Methode von Magnus tödlichen Dose über 50% der injizierten Tiere dem Spontantod erlegen. Über das Verhalten der Tiere nach größeren Vordosen Gitalin-Kraft bei zeitloser Beobachtung orientieren die Tabellen 8a und 9a, die ganz entsprechend den Tabellen 3a und 4a zu lesen sind. Aus denselben ersehen wir, daß auch bei Vordosen von 64 und 77% der nach der Methode von Magnus tödlichen Dose nur 29 bzw. 40% der injizierten Tiere ohne Zusatzdosen gestorben sind, während bei Digitoxin schon nach 42% der nach Magnus letalen Dose 80% der Tiere spontan starben.

Dieses Verhalten der Tiere bei zeitloser Beobachtung ist als ein Kriterium der Entwicklung der Folgen einer einmaligen Injektion innerhalb

Tabelle 8a. Versuchsreihe von Tabelle 8. Ohne Zusatzdose gestorbene Tiere. Vordose: 0,50 mg Gitalin-Kraft pro Kilogramm. Reihe von 28 Katzen.

Nach Zeit	lebend	Zum Zweck des Ausfüllversuches aus der Reihe entnommen	Rest	In der folgenden Periode ohne Zusatzdose gestorben			
				vom noch vorhandenen Bestand	Berechnet auf die Gesamtzahl: Zahl	für die einzelnen Perioden in %	insgesamt in %
24 Stunden	28	6	22	1	1,27	4,5	4,5
48 „	21	6	15	1	1,8	6,5	11,0
4 Tage	14	—	14	1	1,9	6,8	17,8
8 „	13	5	8	—	—	—	17,8
9 „	8	—	8	1	3,1	11,1	28,9
14 „	7	7	0	—	—	—	28,9

Innerhalb von 14 Tagen sind also aus der ganzen Reihe insgesamt 28,9% der Tiere ohne Zusatzdose gestorben.

Tabelle 9a. Versuchsreihe von Tabelle 9. Ohne Zusatzdose gestorbene Tiere. Vordose: 0,60 mg Gitalin-Kraft pro Kilogramm. Reihe von 45 Katzen.

Nach Zeit	lebend	Zum Zweck des Ausfüllversuches aus der Reihe entnommen	Rest	In der folgenden Periode ohne Zusatzdose gestorben			
				vom noch vorhandenen Bestand	Berechnet auf die Gesamtzahl		
					Zahl	für die einzelnen Perioden in %	insgesamt in %
Beginn:	45	0	45	9	9	20,0	20,0
24 Stunden	36	8	28	—	—	—	20,0
48 „	28	9	19	—	—	—	20,0
72 „	19	2	17	—	—	—	20·0
5 Tage	17	—	17	1	2,1	4,7	24,7
6 „	16	—	16	1	2,2	4,9	29,6
8 „	15	7	8	—	—	—	29,6
13 „	8	—	8	1	4,3	9,2	38,8
14 „	7	7	0	—	—	—	38,8

Innerhalb von 14 Tagen sind also aus der ganzen Reihe ingesamt 38,8% der Tiere ohne Zusatzdose gestorben.

längerer Zeit, also auch der kumulativen Wirkung aufzufassen. Durch den einfachen Vergleich der genannten Zahlen ergibt sich also ohne weiteres, daß das Gitalin-Kraft bei weitem weniger stark kumuliert als das Digitoxin, eine Feststellung, die als Bestätigung entsprechender Befunde nicht nur von Hatcher sondern auch einer Reihe anderer Nachuntersucher aufzufassen ist.

Trotzdem müssen wir feststellen, daß der Unterschied des Gitalins-Kraft vom Digitoxin in dieser Richtung keineswegs ein qualitativer ist und daß wir alle Beobachtungen, die wir bei Digitoxin gesehen haben, auch bei dem „nicht kumulierenden" Gitalin wiederfinden, und daß wir lediglich quantitative Unterschiede in Dosen, Dosenverhältnissen und in der Häufigkeit der Spontantodesfälle feststellen können. Das müssen wir hauptsächlich im Gegensatz zu den Angaben von Hoekstra (14) und van Esveld (15) hervorheben, die dem Gitalin jede kumulative Eigenschaft absprechen. Van Esveld kommt vielleicht dadurch zu seinen abweichenden Ergebnissen, daß er grundsätzlich alle Werte, die über 25% von einem Mittelwert abweichen, ausscheidet, ein Verfahren, das uns, wie oben ausgeführt, nicht berechtigt erscheint.

Betrachten wir die Zusatzdosen, die wir mit den überlebenden Tieren nach Vordosen von Gitalin-Kraft benötigt haben, dann finden wir sie durchweg auffallend hoch; bei der Vordose von 0,30 mg/kg ist keiner-

lei Kumulierung festzustellen (Tabelle 7); oder wir finden hier die schon beim Digitoxin hervorgehobene Erscheinung in noch ausgesprochenerem Maße, daß nämlich die überlebenden Tiere sehr bald nahezu volle Zusatzdosen brauchen, so daß wir eigentlich in diesen Zusatzdosen kein Anzeichen erkennen können, daß überhaupt noch von der Vordose Glykosidreste im Herzen erhalten geblieben sind. Wollten wir aus diesen Zusatzdosen eine Kumulierungskurve analog der Kurve von Hatcher (Tabelle 1) konstruieren, dann kämen wir dabei in dieselbe Verlegenheit wie bei den Versuchen mit Digitoxin.

An einer wiederholt festgestellten Beobachtung können wir indessen nicht ganz vorbeigehen, das ist die Abnahme der Zusatzdosen nach etwa 3 Tagen. Ähnliche Beobachtungen sind auch schon früher von Hatcher u. Gold (16) sowie von van Esveld (15) gemacht worden, auch in der Arbeit von Fromherz u. Welsch (7) wurde darauf hingewiesen. Diese Befunde können deshalb nicht als rein zufällig angesehen werden. Um weitgehende Schlüsse aus ihnen zu ziehen, müßte allerdings noch ein wesentlich größeres Material zur Verfügung stehen. Ich muß aber auch hier wieder darauf hinweisen, daß diese Beobachtungen mit einer Glykosidspeicherung allein in keiner Weise erklärbar sind.

C. Digalen.

In der Digitalistherapie verwendet man neben dem in Frankreich bevorzugten reinen Digitoxin (Digitalin-Nativelle) und dem besonders in Deutschland verbreiteten Gitalin-Kraft, das auch in Holland (als „Digisol") gebraucht wird, weit überwiegend Präparate und Zubereitungen, die die Gesamtheit der in den Digitalisblättern enthaltenen Glykoside, oder doch wenigstens Bestandteile aller Glykosidfraktionen enthalten. Auch für die Digitalisinfuse ist das anzunehmen. Das pharmakologische Verhalten solcher Präparate und Zubereitungen muß also zwischen dem des Digitoxins und dem des Gitalins liegen. Ich habe als Beispiel für ein solches in der Therapie übliches Gesamtpräparat das Digalen der Firma Hoffmann-La Roche untersucht. Hoekstra (14) gibt an, daß dieses Präparat überhaupt nicht kumuliere. Schon auf Grund unserer bisherigen Befunde müssen wir aber diese Angabe als recht unwahrscheinlich bezeichnen.

Zu meinen Versuchen diente eine Digalensubstanz (Darstellung 1932), die etwas stärker war als die von Fromherz u. Welsch (7) benützte (s. Tabelle 10).

Diese Substanz habe ich in derselben Weise zu Kumulierungsversuchen verwendet wie Digitoxin und Gitalin-Kraft. Auch hier habe ich

Tabelle 10. Wertbestimmung der Digalensubstanz an der Katze nach Magnus-de Lind van Wijngaarden.

Katze Nr.	Gewicht in g	Infusionsdauer in Minuten	Dosis letalis in mg	Dosis letalis in mg/kg
1	3510	50	3,652	1,040
2	3610	53	3,980	1,102
3	2080	46	2,080	1,000
4	3420	50	3,178	0,931
5	2400	43	2,488	1,033
			Mittel:	1,021

Versuche mit mehreren verschiedenen Vordosen angestellt. Eine Versuchsreihe mit Vordosen von 0,45 mg Digalensubstanz pro Kilogramm oder 45% der nach der nach Magnus-de Lind van Wijngaarden letalen Dose ergab wenige Spontantodesfälle, aber doch deutliche Zeichen von Kumulationserscheinungen:

Tabelle 11. Kumulierungsversuche nach Hatcher mit Vordosen von 0,45 mg Digalensubstanz pro Kilogramm.

Katze Nr.	Gewichte bei der I. Infusion in g	Gewichte bei der II. Infusion in g	Beendigung der Versuche nach Zeit	Zusatzdose g-Strophanthin in mg pro Kilogramm	Zusatzdose g-Strophanthin in % der Dosis letalis
1	2270	2160	24 Stunden	0,0648	67
2	3880	3670		0,0757	78
3	1770	1620		0,0852	89
4	1630	1500		0,1113	115
5	2710	2520		0,0948	98
			Mittel:	0,0863	90
6	1610	—	36 Stunden	ohne Zusatzdose gestorben	
7	2540	2320	48 Stunden	0,0982	102
8	2120	1820		0,1012	105
9	3440	3050		0,0547	56
10	1630	1500		0,1166	120
11	2870	2700		0,0748	77
12	2830	2460		0,0735	76
13	2630	2380		0,0722	75
			Mittel:	0,0844	88

Daß hier eine gewisse Kumulierung vorliegt, wird besonders dann deutlich, wenn wir mit der entsprechenden Reihe der Versuche Gitalin-Kraft vergleichen und die einzelnen auffallend niederen Vordosen nach 48 Stunden betrachten.

Tabelle 12.

Kumulierungsversuche nach Hatcher mit Vordosen von 0,60 mg Digalensubstanz pro Kilogramm.

Katze Nr.	Katzen Gewicht in g bei der I. Infusion	II. Infusion	Beendigung der Versuche nach Zeit	Zusatzdose g-Strophanthin in mg pro Kilogramm	in % der Dosis letalis
1	2350	—	10 Minuten	ohne Zusatzdosen gestorben	
2	2510	—	25 „		
3	2610	—	90 „		
4	2300	—	24 Stunden		
5	2030	1940	24 Stunden	0,8041	88
6	1930	1750		0,0668	69
7	3030	2730		0,0509	52
8	2940	2740		0,0954	98
9	2880	2640		0,0704	73
10	2170	1950		0,1169	120
			Mittel:	0,0807	84%
11	2280	—	48 Stunden	ohne Zusatzdose gestorben	
12	1810	1590	48 Stunden	0,1084	112
13	1810	1590		0,0861	90
14	1910	1700		0,1000	104
15	2520	2200		0,0522	54
16	1920	1600		0,0750	78
			Mittel:	0,0843	88%
17	3060	—	60 Stunden	ohne Zusatzdosen gestorben	
18	2360	2150	72 Stunden	0,0632	66
19	2690	2340	8 Tagen	0,0777	80
20	3370	2850		0,0748	77
21	3030	2380		0,0659	68
22	1870	1640		0,1135	117
23	3300	2800		0,1071	111
			Mittel:	0,0878	90%
24	2930	2400	14 Tagen	0,0700	73
25	3270	2700		0,0926	96
26	2970	2580		0,0915	95
27	1900	1810		0,1160	120
28	3950	3600		0,1069	110
29	2630	2050		0,0790	82
			Mittel:	0,0927	96%

Tabelle 13. Kumulierungsversuche nach Hatcher mit Vordosen von 0,70 mg Digalensubstanz pro Kilogramm.

Katze Nr.	Katzen Gewicht in g bei der I. Infusion	Katzen Gewicht in g bei der II. Infusion	Beendigung der Versuche nach Zeit	Zusatzdose g-Strophanthin in mg pro Kilogramm	Zusatzdose g-Strophanthin in % der Dosis letalis
1	2260	—	2 Minuten	ohne Zusatzdosen gestorben	
2	2050	—	22 „		
3	3780	—	2 Stunden		
4	3820	—	3 „		
5	2310	—	3 „		
6	2430	—	4 „		
7	2540	—	23 „		
8	2710	2480	24 Stunden	0,0580	60
9	2430	2250		0,0422	44
10	2000	1750		0,0765	79
11	2050	1910		0,0937	97
12	1880	1700		0,0547	56
13	3020	2700		0,0977	101
14	2740	2470		0,0417	43
			Mittel:	0,0663	69%
15	2310	—	30 Stunden	ohne Zusatzdosen gestorben	
16	2310	—	40 „		
17	2440	—	44 „		
18	3670	3380	48 Stunden	0,0520	54
19	2100	1950		0,0789	81
20	2620	2440		0,0475	49
21	3780	3480		0,0704	73
22	2810	2520		0,0895	93
			Mittel:	0,0676	70%
23	2000	1740	72 Stunden	0,0419	43
24	2470	2100		0,0557	57
			Mittel:	0,0488	50%
25	2450	—	5 Tagen	ohne Zusatzdose gestorben	
26	3380	—	8 „		
27	2440	2050	8 Tagen	0,0844	88
28	2770	2330		0,0493	51
29	2620	2100		0,1300	134
			Mittel:	0,0879	91%
30	2210	—	9 Tagen	ohne Zussatzdose gestorben	
31	2060	2150	14 Tagen	0,1130	117
32	1840	1660		0,1105	114
33	3380	2710		0,0907	94
34	2000	1900		0,0974	101
			Mittel:	0,1029	106%
Anhang: gleiche Versuche mit 0,80 mg/kg Vordose: nach 14 Tagen			1.	0,1122	117
			2.	0,0805	84
			Mittel:	0,0964	100%

Suchen wir einen Überblick über die Versuche mit höheren Vordosen zu gewinnen, dann interessieren zunächst die Spontantodesfälle, da diese

für die Höhe der Vordosen maßgebend waren, die zu den Kumulierumgsversuchen verwendet werden konnten. Ich stelle diese deshalb nochmals tabellarisch zusammen, wobei ich, um einen besseren Vergleich zu ermöglichen, die Dosen untereinander schreibe, die sich in ihrem Verhältnis zu den nach der Infusionsmethode von Magnus-de Lind van Wijngaarden tödlichen Dosen entsprechen:

Tabelle 14.

% der nach Magnus letalen Dose	25	35	45	50	60	70	80
Mortalität ohne Zusatzdosen in % der injizierten Katzen:							
I. Digitoxin	6	54	80	100			
II. Gitalin-Kraft		10				29	39
III. Digalensubstanz			10		27	60	

In dieser Tabelle sind die Zahlen der prozentualen Mortalität der Digalensubstanz ohne Zusatzdose aus den Tabellen 11 und 12 in analoger Weise berechnet wie für Gitalin in den Tabellen 8a und 9a. Wir finden damit die Spättodesfälle bei der Digalensubstanz deutlich häufiger als bei Gitalin. Der Unterschied zwischen diesen beiden Substanzen ist aber geringer als zwischen Gitalin und Digalen einerseits, Digitoxin andererseits. Es ist auch ersichtlich, daß wir von beiden Substanzen im Verhältnis zu den zeitgebunden letalen Dosen weit höhere Vordosen zu den Kumulierungsversuchen verwenden konnten als bei Digitoxin.

Betrachten wir die Höhe der Zusatzdosen um die Stärke der Kumulierung zu beurteilen, dann finden wir vor allem bei den Versuchen mit den höchsten Vordosen (Tabelle 9 und 12) in den ersten Tagen die Zusatzdosen nach Digalen merklich geringer als nach Gitalin, als Zeichen stärkerer Kumulierung. Bei niederen Vordosen ist nach beiden Präparaten keine oder nur eine recht geringe Kumulierung festzustellen. Nach 14 Tagen wurden immer volle Zusatzdosen benötigt. Nach 8 Tagen dagegen findet man immer wieder einzelne Tiere, die nach auffallend niederen Zusatzdosen sterben und den Durchschnitt drücken. Auch hier müssen wir wieder feststellen, daß wir zwischen beiden Substanzen und Digitoxin keine prinzipiellen Unterschiede haben: Bei entsprechender Wahl der Dosen erhalten wir mit allen drei Präparaten dasselbe Bild der „Auffüllversuche".

Der wesentliche Unterschied zwischen den untersuchten Glykosiden bleibt der Abstand der zeitgebunden, bei der Infusion in einem Zug letalen Dose von der zeitlos tödlichen. Der Unterschied zwischen Digitoxin und

Gitalin läge also wohl mehr darin, daß die volle Entwicklung der Digitoxinwirkung mehr Zeit beansprucht als die volle Entwicklung der Gitalinwirkung.

Die ganzen Versuche leiden an dem Mangel, daß sie uns Bruttoresultate von Verteilung, Schicksalen und Wirkungen der Glykoside liefern, deren Teile wir nicht übersehen können. Man könnte daran denken, durch eine andere Dosenberechnung bessere Ergebnisse zu erzielen. Durch Berechnung der Zusatzdosen auf das Anfangsgewicht würden diese durchweg 10—13% niederer, durch Berechnung auf ein mittleres Gewicht 5—7% niederer. Ein grundsätzlich anderes Ergebnis aber würde damit nicht erhalten werden. Auch wenn man auf das Herzgewicht berechnen würde, würde wohl kaum eine klarere Gesetzmäßigkeit in Erscheinung treten; denn wie Weese gezeigt hat, werden 85% alles infundierten Glykosids extrakardial gebunden. Sollten solche Auffüllversuche wiederholt werden, dann würde es sich empfehlen, auch das Herzgewicht zu berücksichtigen. Wir glauben aber nicht, daß man mit irgendeiner derartigen Modifikation der Berechnung noch zu einem Fortschritt in der Erklärung der Kumulationserscheinungen gelangen kann. Ein Fortschritt wird überhaupt nicht durch alleinige Beobachtung der Summe aller Vorgänge sondern nur durch das Studium der einzelnen Teilwirkungen und Schicksale der Glykoside zu erreichen sein.

Zusammenfassung.

1. Die Kumulierungskurve des Digitoxins, wie sie sich aus den Angaben von Hatcher ergibt, entspricht innerhalb der Fehlergrenze der Methode dem Verlauf einer monomolekularen Reaktion. Gegen die Wahrscheinlichkeit eines solchen Verlaufs, besonders die lange Dauer, lassen sich aber vom biochemischen Standpunkt schwerwiegende Bedenken erheben.

2. Die tödliche Grenzdose des reinen kristallisierten Digitoxins für die Katze ist von der Beobachtungszeit abhängig:

0,40 mg/kg ist bei der Infusion nach Magnus (in einem Zug innerhalb von 30—45 Minuten) letal.

0,247 mg/kg ist nach der Methode von Hatcher und Brody (Auffüllen mit g-Strophanthin nach 20 Minuten Pause) letal.

0,20 mg/kg tötet innerhalb von 24 Stunden die Hälfte, innerhalb von 14 Tagen alle injizierten Katzen.

0,17 mg/kg ist innerhalb von 14 Tagen für 80% der Katzen letal.

0,14 mg/kg ist innerhalb von 14 Tagen für 50% der Katzen letal.

0,10 mg/kg wird von der überwiegenden Mehrzahl der Katzen bei zeitloser Beobachtung ertragen.

Dementsprechend sterben bei Auffüllversuchen nach Hatcher nach Dosen Digitoxin, die von der letalen nicht sehr entfernt sind, so viele Katzen ohne Zusatzdosen, daß es nicht statthaft erscheint, diese Fälle für die Frage der Kumulierung aus der Betrachtung auszuscheiden. Diese Spontantodesfälle zeigen aber, daß sich noch Tage nach einer Infusion von Digitoxin im Herzen Vergiftungsvorgänge oder deren Folgen abspielen müssen, die durch die Speicherung des Glykosids allein nicht erklärbar sind.

3. Sieht man bei Auffüllversuchen nach Hatcher an Katzen von diesen Spontantodesfällen ab, dann findet man so große Streuungen der Zusatzdosen, daß es kaum statthaft erscheint, sie zu Mittelwerten zusammenzufassen. Eher weisen die Zahlen darauf hin, daß es sich um zwei Gruppen von Tieren handelt, von denen die einen das Glykosid rasch eliminiert haben und volle Zusatzdosen brauchen, während die anderen schwer geschädigt sind und nach Zusatzdose Null oder Spontantod konvergieren.

4. Allgemein, hauptsächlich aber nach kleinen Vordosen und über 8 Tage nach großen Vordosen Digitoxin, deuten die benötigten hohen Zusatzdosen auf ein wesentlich rascheres Verschwinden des Digitoxins aus dem Herzen, als es der Hatcherschen Kumulierungskurve entsprechen würde.

5. Gibt man alle 2 Tage eine kleine Dose Digitoxin intravenös, dann sterben die Katzen nach der zweiten oder dritten Dose von 0,10 mg/kg, entsprechend einer reinen Addition der Einzeldosen. Alle 2 Tage 0,05 mg/kg wird aber sechsmal ohne Vergiftungserscheinungen ertragen, und die Katzen verbrauchen danach die volle Zusatzdose: Dosen Digitoxin unter einer gewissen Schwelle kumulieren also überhaupt nicht, werden also längstens innerhalb von 48 Stunden völlig eliminiert.

6. Alle diese Versuche führen zu dem Schluß, daß auch das Digitoxin bei weitem nicht so lange im Herzen gespeichert werden kann als es der Kumulierungskurve von Hatcher entsprechen würde. Wir müssen daraus folgern, daß die Kumulierungserscheinungen nicht auf einer Speicherung der Substanz beruhen, sondern, daß es sich um reine Summation von Wirkungen handelt. Indem wir damit die Speicherungstheorie fallen lassen, müssen wir annehmen, daß das Digitoxin im Herzen primäre und wohl auch sekundäre, zunächst nur funktionelle, dann aber möglicherweise auch morphologische Schädigungen im Herzmuskel verursacht, die der Kumulierung zugrunde liegen.

7. Um dafür weitere Anhaltspunkte zu gewinnen, wurden während eines größeren Teils der beschriebenen Versuche Elektrokardiogramme aufgenommen. Es zeigte sich, daß im wesentlichen bei schweren Veränderungen des EKG, besonders negativer T-Zacke, auch niedere Zusatzdosen benötigt werden. Diese Versuche werden fortgesetzt, und es wird darüber in neuem Zusammenhang in einer II. Mitteilung berichtet.

8. Die analogen Versuche wurden mit Gitalin-Kraft ausgeführt. Es zeigt sich vor allem, daß die letale Dose dieser Glykosidfraktion bei zeitloser Beobachtung der letalen Dose bei der Infusion nach Magnus wesentlich näher liegt als wir es bei Digitoxin gefunden haben. Wir müssen das als den wesentlichsten Unterschied in der Wirkung dieser Glykoside betrachten. Bei Auffüllversuchen nach Hatcher ist es dementsprechend möglich, im Verhältnis zu der bei der Infusion letalen Dose wesentlich höhere Dosen als Vordosen zu gebrauchen. Mit solchen Dosen Gitalin-Kraft erhält man dann aber ein sehr ähnliches Bild des Verlaufs der Auffüllversuche wie bei Digitoxin.

9. Das Digalen der Firma Hoffmann-La Roche enthält den größten Teil der wirksamen Bestandteile der Blätter von Digitalis purpurea. Dementsprechend steht es in seinem Verhalten zwischen dem Digitoxin und dem Gitalin-Kraft, dem letzteren allerdings wesentlich näher. Seine kumulierende Wirkung ist deutlich stärker als die des Gitalin-Kraft, aber weit geringer als die des Digitoxins.

Anhang.

Bemerkungen über die Auswahl und Pflege der Katzen bei Kumulierungsversuchen.

Für Versuche mit Digitalisglykosiden sollen Katzen einigermaßen ausgewachsen, aber auch nicht zu alt sein. Vor allem geben alte fette Kater, wie auch Hatcher beobachtete, schlechte Resultate. Die Gewichtsgrenzen von 1700—3000 g sollten nicht wesentlich überschritten werden. Es genügt nicht, sich aus dem allgemeinen Aussehen (glattes Fell, Konjunctivitis usw) ein Bild von dem Gesundheitszustand einer Katze zu machen, die man zu einem Versuche verwenden will; es empfiehlt sich, Herz und Lunge vorher auskultatorisch zu untersuchen. Verschärftes Bronchialatmen oder Rasselgeräusche über der Lunge sollten immer veranlassen, ein Tier von einem Versuche auszuschalten. Nicht selten beobachtet man auch Herzgeräusche, aus denen zu schließen ist, daß ein Tier kein verwertbares Resultat liefern kann. Eine schon äußerlich erkennbare Gravidität schließt einen brauchbaren Versuch aus. Eine Gravidität in früheren Stadien wird bei der Sektion festgestellt und zwingt zur Streichung eines Versuchs. Wegen der Brunstzeit sind besonders die Monate Februar und März für Versuche an Katzen wenig geeignet.

Besonders in gewissen Jahreszeiten kommen bei Katzen Infektionen vor, die äußerlich nicht wahrnehmbar sind, aber abnorme Resultate bedingen und

erst durch die Sektion und die histologische Untersuchung aufgeklärt werden können. Nachdem Weese und Weilguny beobachtet haben, daß fiebernde Katzen gegen Digitalis abnorm resistent sind, sollten die Tiere vor dem Versuch auch gemessen werden. Im Herbst hatte ich einen großen Ausfall an Versuchen durch Pneumonien, wozu Katzen bisweilen disponiert sind. Ferner beobachteten wir im Herbst eine parasitäre Wurminfektion der Lungen, die Herr Prof. Büchner vom hiesigen pathologischen Institut in zahlreichen Fällen anatomisch nachgewiesen hat. Obwohl die Tiere äußerlich keinen kranken Eindruck machten, reagierten sie in den Versuchen ausgesprochen abnorm: alle diese Versuche mußten gestrichen werden. Von Dezember 1932 an hatte ich dann wieder weit überwiegend gesunde und gleichmäßig reagierende Tiere. Es ist also besonders in den naßkalten Herbstmonaten eine sorgfältige, kritische, auch anatomische Wertung jedes Versuches nötig, wenn man einwandfreie Ergebnisse erzielen will.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß man mit frisch eingelieferten Tieren oft ganz andere Resultate erhält als mit Tieren, die längere Zeit im Stall gehalten wurden. Mir selbst war das auch aus Erfahrungen am Herz-Lungenpräparat geläufig. Ein großer Teil der Katzen, die man frisch herein bekommt, verweigert zunächst in der neuen Umgebung die Nahrung. Daß in dieser Weise nicht angepaßte oder geschwächte Tiere sich zu Versuchen schlecht eignen, besonders im Versuch einen starken Gewichtssturz zeigen, leuchtet ein. Nach einigen Tagen haben sich die meisten Katzen angepaßt, fressen, sind zutraulicher geworden, und man arbeitet mit ihnen unter normalen Bedingungen.

Jede Katze braucht Auslauf. Tiere, die längere Zeit in engen Ställen oder gar in Stoffwechseltrichtern gehalten werden, leiden unter diesen Bedingungen sehr und nehmen oft selbst ohne Versuch rapide an Gewicht ab. Das vorgesetzte Futter wird kaum beachtet. Die Katze braucht also eine sorgfältige, man möchte sagen, eine individuelle Pflege, wenn sie in gutem Zustand in den Versuch kommen und den Versuch ohne Störungen überstehen soll. Besonders wichtig ist diese Pflege auch während des Versuchs: Im Beginn meiner Arbeit habe ich die Tiere zur Beobachtung nach der Vordose noch 1—2 Tage im Käfig gehalten. Sie lagen dann auch nach relativ kleinen Dosen zusammengekauert oder in Seitenlage in einer Ecke und machten einen elenden Eindruck. Sie speichelten und verweigerten jede Nahrung. Später brachte ich die Tiere nach den gleichen Dosen sofort in den großen Stall, wo sie in der Regel schon nach wenigen Tagen wieder fraßen, ihr normales Interesse für Umgebung und Reinlichkeit und ihr normales Verhalten wieder aufnahmen. Es ist einleuchtend, daß solche Tiere bei Auffüllversuchen einwandfreiere Ergebnisse liefern als die im Käfig gehaltenen hungernden und elenden. Wiederholt konnte ich feststellen, daß Tiere nach der Vordose im großen Stall mit Auslauf nicht speichelten, daß aber der Speichelfluß und der matte und kranke Allgemeinzustand alsbald wieder einsetzte, sowie sie in den engen Käfig gebracht wurden. Nach großen Dosen von Digitalisglykosiden allerdings erweisen sich die Tiere auch im Stall mit Auslauf sehr mitgenommen und verweigern das Fressen aus einem großen allgemeinen Geschirr. Solche Tiere erholen sich oft erstaunlich gut, wenn man sie in einen geräumigen Käfig mit weichem Lager bringt und ihnen einzelne Stückchen gekochtes Fleisch oder Leber, oder geräucherten Fisch vorsetzt. Milch beachten die Tiere in diesem angegriffenen Zustand meistens nicht.

Literatur.

1. Straub, W.: Biochem. Z. **28**, 392 (1910). Dtsch. med. Wschr. Jg. 48, 791 (1922). — 2. Fischer, H.: Arch. f. exper. Path. **130**, 111, 194 (1928). — 3. Ebenda **135**, 39. — 4. Weese: Ebenda **141**, 329 (1929). Dtsch. med. Wschr. **1931**, 625. — 5. Hatcher: Arch. int. Med. **10**, 268 (1910). Hatcher u. Brody: Amer. J. Pharmacy **82**, 360 (1910). — 6. Fischer, H.: Arch. f. exper. Path. **130**, 111f. (1928). — 7. Fromherz, K. u. A. Welsch: Arch. f. exper. Path. **161**, 266 (1931). — 8. Gold: Arch. int. Med. **32**, 779 (1923). — 9. Planelles u. Werner: Arch. f. exper. Path. **96**, 21 (1922). — 10. Brams: Arch. int. Med. **43**, 676 (1929). — 11. Weese u. Weilguny: Arch. f. exper. Path. **167**, 89 (1932). — 12. Fränkel: Ebenda **51**, 84 (1904). — 13. Baumann: Klin. Wschr. Jg. 1932, S. 1309. — 14. Hoekstra: Arch. f. exper. Path. **162**, 649; **163**, 366 (1931). — 15. van Esveld: Ebenda **160**, 375 (1931). — 16. Hatcher u. Gold: J. amer. pharmaceut. Assoc. **18**, 551 u. 670 (1929).

Die Anregung zu der vorstehenden Arbeit verdanke ich Herrn Prof. Fromherz, dessen Kritik mich auch im Laufe meiner Versuche wesentlich förderte. Herr Prof. Janssen überließ mir in entgegenkommender Weise für meine Versuche die Arbeitsmöglichkeiten seines Instituts. Die elektrokardiographischen Aufnahmen wurden in der Med. Klinik mit Unterstützung von Herrn Privatdozent Dr. Baumann ausgeführt. Für die pathologisch-anatomischen Fragen erfreute ich mich der Beratung durch Herrn Prof. Büchner. Die Kosten der Versuche wurden mit Mitteln bestritten, die die Firma F. Hoffmann-La Roche freundlichster Weise zur Verfügung stellte. Allen diesen Herren spreche ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aus.

Lebenslauf.

Am 27. Juli 1899 wurde ich in Lahr in Baden geboren. Nach Besuch der Vorschule und Oberrealschule in Freiburg i. Br. legte ich 1917 an der Oberrealschule in Freiburg i. Br. die Reifeprüfung ab. Zuerst widmete ich mich dem Studium der Chemie in Freiburg und promovierte dort zum Dr. phil. nat. Ich studierte dann Medizin an den Universitäten zu Freiburg, Köln, Bonn und Freiburg. Die ärztliche Vorprüfung legte ich im Wintersemester 1931 in Bonn ab.

Freiburg i. Br., im Juni 1933.

Hellmut Bauer.

Erschienen im »Arch. f. ex. Path. u. Pharm.«, Bd. 172, S. 693